VALERIU VEVERA

FIZIOPATOLOGIA ȘI CLINICA FIERULUI

EDITURA MEDICALĂ

Dr. VALERIU VEVERA
doctor în medicină, medic primar interne
Spitalul clinic „Fundeni"

FIZIOPATOLOGIA ȘI CLINICA FIERULUI

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI, 1978

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

INTRODUCERE 7

1. GENERALITĂŢI 9

1.1. Proprietăţile fizico-chimice ale fierului 10
1.1.1. Solubilitatea 10
1.1.2. Stabilitatea şi structura electronică 10
1.1.3. Potenţialul oxidoreductor 11
1.1.4. Izotopii fierului 11
1.2. Fierul în organismul uman 12

2. REPARTIZAREA ŞI FUNCŢIA COMPUŞILOR DE FIER ÎN ORGANISM . . . 15

2.1. Fierul heminic 17
2.1.1. Hemoglobina 18
2.1.1.1. Date filogenetice 18
2.1.1.2. Proprietăţi fizico-chimice 18
2.1.1.3. Biochimia şi fiziopatologia compuşilor hemoglobinei 19
2.1.1.4. Sinteza hemoglobinei 42
2.1.1.5. Tipurile de hemoglobină 44
2.1.1.6. Funcţiile hemoglobinei 50
2.1.1.7. Catabolismul hemoglobinei 52
2.1.2. Mioglobina 54
2.1.2.1. Proprietăţi fizico-chimice 54
2.1.2.2. Relaţiile dintre structura şi funcţia hemoglobinei şi cele ale mioglobinei 57
2.1.3. Hemenzimele 57
2.1.3.1. Citocromii 58
2.1.3.2. Catalaza şi peroxidazele 62
2.1.3.3. Relaţiile dintre hemoglobină şi hemenzime 63
2.1.3.4. Hemenzimele şi carenţa alimentară de fier 65

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

2.2. Fierul neheminic 66
2.2.1. Transferina 66
2.2.1.1. Structura chimică 66
2.2.1.2. Sinteza transferinei 67
2.2.1.3. Catabolismul 69
2.2.1.4. Funcţiile 69
2.2.2. Lactoferina 70
2.2.3. Feritina 70
2.2.3.1. Structura chimică 70
2.2.3.2. Sinteza 75
2.2.3.3. Sediile 76
2.2.3.4. Rolurile 80
2.2.3.5. Mobilizarea fierului din feritină 81
2.2.4. Hemosiderina 81
2.2.4.1. Structura chimică 81
2.2.4.2. Rolul 83
2.2.5. Flavoproteinele 83
2.2.6. Fierul neheminic în lanţurile respiratorii 84
2.3. Raporturile dintre componentele heminice şi neheminice ale fierului . . 84

3. ETAPELE METABOLICE ALE FIERULUI 87

3.1. Absorbţia fierului 90
3.1.1. Absorbţia normală a fierului 90
3.1.1.1. Metode de cercetare a absorbţiei fierului 90
3.1.1.2. Factorii care influenţează absorbţia 91
3.1.1.3. Mecanismul de control al absorbţiei fierului 101
3.1.2. Absorbţia fierului în stări patologice 108
3.1.3. Concluzii asupra etapei de absorbţie 114
3.2. Transportul fierului 115
3.2.1. Rolul transferinei 115
3.2.1.1. Transferul fierului din transferină în celule 115
3.2.1.2. Transferul fierului din celule în transferină 116
3.2.2. Valorile fierului de transport 116
3.2.2.1. Valorile sideremiei la normali 117
3.2.2.2. Valorile capacităţii totale de fixare a fierului şi ale coeficientului de saturare 118
3.2.2.3. Valorile fierului de transport în stări patologice 118
3.2.3. Rolul ceruloplasminei 121
3.2.4. Rolul hemosiderinei şi al feritinei 121
3.2.5. Ferokinetica 121
3.3. Utilizarea fierului 124
3.3.1. Factorii implicaţi în mişcarea fierului în celula RE 124
3.3.2. Utilizarea fierului în cursul eritropoiezei 126
3.3.3. Sectoarele de fier labile 128

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

3.3.4. Importanţa sectorului de fier labil neheminic, eritroblastic în utilizarea fierului 129
3.3.5. Utilizarea fierului în alte ţesuturi 132
3.3.6. Utilizarea fierului în stări patologice 132
3.3.7. Concluzii asupra etapei de utilizare a fierului în biosinteza compuşilor heminici 133
3.4. Depozitarea fierului 134
3.4.1. Valorile depozitelor 134
3.4.2. Formele de depozitare 134
3.4.3. Sediile de depozitare 135
3.4.4. Mecanismul de depozitare 136
3.4.5. Depozitarea fierului în stări patologice 137
3.4.6. Studii şi cercetări asupra etapei de depozitare a fierului . . . 139
3.4.6.1. Studii şi cercetări privind depozitele de fier neheminic . . . 139
3.4.6.2. Studii şi cercetări privind depozitele de fier şi capacitatea totală de fixare a fierului seric de către transferină (CTFF) 140
3.4.6.3. Hemocromatoza experimentală 141
3.5. Excreţia fierului 148

4. PATOLOGIA FIERULUI 153

4.1. Hiposiderozele 154
4.1.1. Anemia hipocromă a primei copilării 156
4.1.1.1. Anemia „fiziologică" a sugarului 156
4.1.1.2. Anemia hipocromă „patologică" a primei copilării 158
4.1.1.3. Anemia prin deficit de fier din bolile cardiace congenitale cianogene. 161
4.1.2. Anemiile hipocrome hiposideremice ale adultului 161
4.1.2.1. Anemia hipocromă hiposideremică simptomatică (carenţa manifestă de fier) 162
4.1.2.2. Anemia de sarcină 168
4.1.2.3. Cloroza 169
4.1.2.4. Anemia hipocromă hiposideremică esenţială 169
4.1.2.5. Epidemiologia anemiilor hipocrome hiposideremice. 170
4.1.2.6. Tratamentul anemiilor hipocrome hiposideremice 170
4.2. Hipersiderozele (boli prin supraîncărcare cu fier) 174
4.2.1. Intoxicaţia acută cu fier 175
4.2.2. Anemiile sideroblastice 176
4.2.2.1. Anemiile sideroblastice primare 177
4.2.2.2. Anemiile sideroblastice secundare 183
4.2.2.3. Anemia cu răspuns la piridoxină 184
4.2.3. Hemosideroza pulmonară esenţială 185
4.2.4. Sindromul Goodpasture 189
4.2.5. Hemosideroza pulmonară a mitralilor 192
4.2.6. Sideroza pulmonară profesională 197
4.2.6.1. Plăminul finisorilor în argint 197

Scanned with OKEN Scanner

Pag.
4.2.6.2. Plăminul sudorilor 198
4.2.6.3. Plăminul minerilor din minele de fier 198
4.2.7. Hemocromatoza primară 199
4.2.8. Hemocromatoza Bantu 222
4.2.9. Hemosiderozele posttransfuzionale 222
4.2.10. Hemosiderozele după derivaţie porto-cavă 225
4.2.11. Hemosiderozele din cursul hemopatiilor 225
4.2.12. Boala Kashin-Beck 226
4.2.13. Sindromul Shahidi-Nathan-Diamond 226
4.2.14. Atransferinemia congenitală 226
4.3. Fierul şi infecţiile microbiene 227
5. CITEVA DATE DE REŢINUT 233
Bibliografie 234

INTRODUCERE

Prin rolul pe care l-a avut în dezvoltarea civilizației umane, ca și prin rolul funcțional în fiziologia tuturor organismelor, fierul continuă să rămînă astăzi unul dintre metalele cele mai cercetate, atît în domeniul tehnic, cît și în cel medical.

Cunoașterea fierului în natură datează de aproximativ 3 500 de ani, fiind utilizat în decursul mileniilor în scopuri pașnice, dar și distructive — ca principal metal în confecționarea armelor de război. Și-a impus proprietățile terapeutice — evident, inițial empiric — încă din antichitate, iar la sfîrșitul secolului al XVI-lea a fost administrat pentru prima oară în tratamentul clorozei.

Dacă indicarea terapeutică a fierului — urmare a unor observații empirice mai îndelungate prin utilizarea apelor feruginoase — are un stat de serviciu relativ îndepărtat, importanța sa biologică, marcată de prezența lui ca element constitutiv al pigmentului sanguin, nu a putut fi cunoscută cu precizie decît la sfîrșitul secolului trecut, iar de descoperirea existenței fierului plasmatic nehemoglobinic nu ne despart decît cîteva decenii.

Prezența fierului în organismul uman, într-o cantitate totală ce abia ar fi suficientă pentru confecționarea unui inel, a formelor diferite și a compușilor organici în care se află înglobat, precum și rolul pe care-l are în procesele de respirație și în metabolismele intermediare au putut fi cunoscute mult mai bine în urma dezvoltării biochimiei, microscopiei optice și electronice și cercetărilor cu izotopi radioactivi.

Ultimii zece ani au adus noi contribuții, care au lărgit sfera cunoștințelor noastre asupra rolului fierului în organism. Modificările de structură electronică și relațiile spațiale ale valențelor fierului în combinațiile sale organice, complexitatea mișcărilor fierului în organism și schimburile continue care au loc între diverse compartimente, rolul celulelor mucoasei intestinale în absorbția fierului, relația fier-infecții microbiene sînt cîteva dintre cele mai recente achiziții ale cunoașterii.

Paralel cu progresele tehnicii moderne, observația clinică a îmbogățit datele asupra patologiei fierului prin sistematizarea unor sindroame clinice

Scanned with OKEN Scanner

de carență sau supraîncărcare cu fier, anemiile hipersideremice și hemocromatozele numărîndu-se printre ultimele descrise.

Cu toate observațiile clinice și datele izvorîte din cercetările experimentale, studiul fierului este încă presărat de multe pete albe. Dintre cele mai controversate capitole din domeniul fiziologiei fierului, metabolismul acestuia, cu toate etapele pe care le parcurge de la absorbție la excreție, prezintă, pe lîngă o serie de certitudini, și multe date neclare, aparținînd încă domeniului ipotezei. Pentru justificarea acestei opinii, este suficientă numai amintirea celor cîteva mii de publicații apărute în toată lumea în ultimii ani, multe de o valoare reală, dar avansînd puncte de vedere diametral opuse.

Prezenta lucrare își propune să sintetizeze datele recente din literatură și contribuția personală, privind complicatele mecanisme ale fiziologiei și fiziopatologiei fierului. Intenționat am dezvoltat și un capitol de fiziopatologie și clinică a porfirinelor, datorită atît corelațiilor cu metabolismul fierului, cît și datelor recente acumulate în acest domeniu. Rezultatele cercetărilor experimentale personale reprezintă colaborarea permanentă cu colegi de alte specialități din Spitalul clinic „Fundeni" — biologi, izotopiști, histopatologi, hematologi de laborator și biochimiști —, cărora le păstrez stimă și le aduc colegiale mulțumiri.

Cu speranța că prezenta actualizare va fi de folos colegilor de diferite specialități, medicilor de medicină generală și studenților în medicină, autorul consideră ca binevenite toate sugestiile și completările viitoare.

Scanned with OKEN Scanner

1

GENERALITĂȚI

Întreg sistemul solar este o masă de fier nuclear, în serii complicate de reacții de fuziune ce se petrec la temperaturi imense. Terra conține aproape o treime fier. Împreună cu aluminiul, siliciul și oxigenul, fierul formează 87% din scoarța terestră (Ehrlich, 1971). În apele oceanelor și rîurilor se găsește un procent de 0,01—1,4 fier. Se pare că fertilitatea apelor oceanului planetar ar fi direct legată de cantitatea de fier adusă la suprafață de curenți, element necesar creșterii planctonului.

Importanța fierului în fiziologia celulară a fost relevată în lucrările unui mare număr de cercetători, începînd cu Otto Warburg (1883—1970) și David Keilin (1887—1963) — primul prin studiul oxidării diferiților compuși organici, al doilea prin rolul citocromilor. Încă din 1927, Warburg considera că fierul are o largă răspîndire în natură, susținînd și demonstrînd că nu numai organismele aerobe ar putea conține cantități apreciabile de fier. Măsurînd fierul conținut în celulele de *Toruba utilis*, crescute în medii aerobe și anaerobe, a găsit cantități de fier aproximativ egale. De atunci numeroase lucrări au demonstrat prezența fierului în plancton, bacterii și fungi. De aproape două decenii cercetări separate au arătat că multe specii de plante au capacitatea de a utiliza fierul sub formă de chelatori ferici.

Participarea fierului la viața celulară constă în potențarea metabolismului unor substanțe organice, cărora le imprimă o mai mare reactivitate și le accelerează viteza reacțiilor chimice.

Tabloul comparativ al metabolismului fierului la microbi, plante și animale arată cîteva trăsături comune. Microorganismele aerobe sintetizează siderocromii, cu rol de transport al fierului. Formele de depozit ale fierului se găsesc la animale, mai puțin la plante și sînt extrem de reduse la microorganisme.

Scanned with OKEN Scanner

1.1. PROPRIETĂȚILE FIZICO-CHIMICE ALE FIERULUI

Variatele funcții biologice ale fierului în transportul oxigenului, activarea oxigenului și azotului molecular și transportul electronic pot fi explicate de unele proprietăți fizico-chimice ale acestui element, dintre care solubilitatea, stabilitatea structurii și potențialul oxidoreductor sînt cele mai importante.

1.1.1. SOLUBILITATEA

Poate cea mai importantă proprietate fizico-chimică este solubilitatea. Primul pas în mobilizarea fierului depinde de puterea fiecărei viețuitoare de a-l solubiliza și apoi de a-l trece prin membrana celulară, pentru a fi utilizat în celulă sau organism.

Pînă nu de mult se considera că numai ionul feros era utilizat biologic, din cauza marii solubilități. Solubilitatea acestei forme permite o concentrare maximă, de aproximativ 10^{-1} M, la un pH neutru (Jacobs, 1974). Ionul feric este parțial hidrolizat, chiar la pH-uri foarte scăzute. Tratarea unei soluții de ion feric cu o bază va produce un precipitat, din care jumătate va fi format la un pH de aproximativ 3. Această solubilitate a ionilor ferici și feroși la un pH fiziologic sugerează că ei se află mai mult în grupuri prostetice, strîns legați de proteine.

Complexele de fier în soluție au o structură polinucleară. Fierul trivalent polimerizează ușor, pentru a forma complexe polinucleare cu greutate moleculară mare. Depolimerizarea se face foarte încet, condiționată fiind de prezența unor agenți depolimerizanți. Chiar în formele de depozit, ca feritina, polimerul de fier hidrolizabil se găsește într-un complex polinuclear înconjurat de o structură proteică.

1.1.2. STABILITATEA ȘI STRUCTURA ELECTRONICĂ

Fierul trivalent are cinci valențe electronice, iar fierul bivalent, șase. Asocierea de legături cu ioni ferici sau feroși determină formarea de derivați cu configurație geometrică octaedrică, tetraedrică sau neregulată. Forme intermediare au fost detectate recent în forma trivalentă a fierului din citocromul c′ — o hemproteină din bacteriile fotosintetice (Waltempo, 1974 ; Strekas, 1974) — și în mezotetrafenilporfirina feroasă (Collman, 1971).

Stabilitatea ionilor este legată de tipul de structură, ionul de fier legat de porfirină fiind cel mai stabil (Hoard, 1971). Fierul pătrunde și iese mult mai ușor în stare feroasă. Stabilitatea fierului va depinde însă și de alți factori în afara așezării structurale, ca efectele de rezonanță, natura atomilor sau amplitudinea efectului chelator.

Ionul feric manifestă o preferință specifică pentru legăturile cu oxigenul, formînd complexe stabile (chelați), în timp ce ionul feros arată mai multă afinitate pentru legături cu sistemele heterociclice ce conțin azot. Rolul agenților chelatori este deci deosebit de important în metabolismul fierului. Cîțiva metaboliți intermediari obișnuiți, ca zahărul,

Scanned with OKEN Scanner

acizii aminați și acizii organici, se combină cu fierul trivalent, dar legături mai complexe — atît cu ionul feros, cît și cu cel feric — apar în moleculele ce conțin hem sau sulf.

1.1.3. POTENȚIALUL OXIDOREDUCTOR

Dintre toate elementele biocatalitice, fierul este cel mai apt de a întreprinde multiple acțiuni, pe de o parte datorită celor două valențe stabile, iar pe de altă parte datorită potențialului oxidoreductor considerabil.

Ionul de fier se află sub formă redusă, cu două valențe, și sub formă oxidată, cu trei valențe. Oxidoreducerea rapidă a fierului, corespunzînd pierderii sau captării unui electron în raport cu oxidarea și respectiv reducerea metalului, și deci posibilitatea de alternare succesivă a caracterelor bi- și trivalent condiționează etapele metabolice ale fierului în organism.

În hem, fierul poate exista în prezența oxigenului în forma redusă. În cea mai mare parte însă, complexele de fier feros cu greutate moleculară mică sau mare sînt rapid oxidate în prezența oxigenului pentru a forma complexe ferice. Mecanismul redox în solubilizarea și mobilizarea fierului depinde de prezența unor agenți reductori în cantități suficiente.

Factorii care influențează potențialul redox al compușilor hemici au constituit subiectul multor discuții și experimente. Inserția substituenților electronici în pozițiile β ale nucleului pirolic are tendința de a ridica potențialul ; astfel de la —63 mV la un pH=9,6 pentru mezohem, potențialul crește la +4 mV în hematohem și la +15 mV în protohem. S-a demonstrat că poate apărea o creștere a potențialului pînă la +300 mV între dipiridin-hemocromogenul mezohemului IV în soluție apoasă și esterul aceluiași compus în soluție benzenică (Kassner, 1972).

1.1.4. IZOTOPII FIERULUI

Fierul *natural,* cu o greutate atomică de 55,85, este un amestec de doi *izotopi stabili* — primul, dominant, cu o greutate atomică de 56, al doilea cu greutatea atomică 54.

În afara fierului natural, s-au creat *artificial* un număr de *izotopi radioactivi instabili,* cu aceleași proprietăți ca ale celor stabili. Cel mai utilizat este ^{59}Fe, cu o perioadă de înjumătățire de 47,1 zile. Alți izotopi radioactivi, ca ^{52}Fe sau ^{55}Fe, avînd o perioadă de înjumătățire prea scurtă (8 ore pentru ^{52}Fe) sau prea lungă (2,6 ani pentru ^{55}Fe), își găsesc o utilizare din ce în ce mai restrînsă și numai în studii experimentale.

Odată pătruns în organism, ^{59}Fe este metabolizat la fel ca izotopul stabil. Emițînd raze $\gamma\gamma$, fierul marcat poate fi urmărit cu detectoare de radiații, atît în interiorul organismului, cît și în eșantioane de eritrocite, plasmă, țesuturi sau produse de excreție (Najean, 1969).

Scanned with OKEN Scanner

1.2. FIERUL ÎN ORGANISMUL UMAN

În organismul uman, fierul este prezent în toate țesuturile și celulele, cantitatea cea mai mare existînd în eritrocite, ca un constituent esențial al moleculei de hemoglobină. Precursorii eritrocitari — de la proeritroblast la reticulocit — conțin, în afara fierului hemoglobinic, și fier neheminic, din care o parte poate fi văzută la microscopul optic sau electronic.

Cantitățile insuficiente de fier determină o sinteză redusă de hemoglobină, o întîrziere în maturația hematiilor și, consecutiv, o scădere a numărului de elemente roșii din sîngele periferic. În cantități prea mari, fierul produce o serie de tulburări legate de depozitarea excesivă a compușilor feruginoși în diferite organe.

Cantitatea totală de fier din organism este de 4—5 g, din care 70% sînt repartizate în hemoglobină și mioglobină. Virtual, tot fierul rămas este fier de depozit sub formă de feritină și hemosiderină. Doar 1% reprezintă fierul enzimatic sau de transport (Rigby, 1971).

Nou-născutul are o cantitate de 250—400 mg fier, distribuite în cea mai mare parte în hemoglobină (20 g hemoglobină/100 ml sînge). În primii 20 de ani de viață se acumulează în medie 0,4—0,6 mg fier/zi sau 0,18—0,22 g/an, pînă la atingerea cantității de 4—5 g (Mariana Gociu, 1965). După opinia lui Finch, cantitățile de fier repartizate pe kilogram de greutate corporală sînt de 45 mg la adult — în care sînt cuprinse 12 ± 8 mg fier de depozit — și de 75 mg la nou-născut. La acesta din urmă fierul provine din rezervele mamei, placenta avînd o mare putere de extracție a fierului din circulația maternă, iar la acest proces participînd se pare o substanță transportoare cu greutate moleculară mică, diferită de feritină (Mansour, 1972).

Transferul de fier de la gravidă la făt este un proces continuu, condiționat de rezervele și ingestia de fier a mamei. Stocarea fierului la făt se face cu predilecție în ficat, splină și măduvă osoasă. Această predilecție de depunere a fierului la făt, comparativ cu adultul, ar putea fi explicată de potența hematoformatoare a acestor organe în viața embrionară și, deci, de posibilitatea folosirii în mare măsură a fierului provenit de la mamă, pentru nevoile eritropoiezei (Vevera, 1966).

Laptele matern conține o cantitate foarte mică de fier (0,5 mg/l). Rolul posibil nutrițional al fierului legat de lactoferina din lapte a fost discutat de Masson (1971) și dubiile lui sînt întărite și de observația că, la naștere, copilul normal are suficiente depozite de fier pentru primele trei luni de viață (Levin, 1971).

În tot restul vieții, fierul provine din alimente. Sursa fierului alimentar este reprezentată îndeosebi de carne, viscere, ouă și legume verzi. Cantitatea variabilă de fier din vegetalele comestibile este dependentă de proporția diferită de fier pe care o are solul de unde provine. Același factor determină și conținutul variabil în fier al apei potabile, care poate ajunge pînă la 5 mg/l, sau al vinului, cu o concentrație medie de 10—15 mg/l (tabelul 1—I).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1—I

ALIMENTE BOGATE ÎN FIER (CONȚINUT EXPRIMAT ÎN mg/100 g SUBSTANȚĂ COMESTIBILĂ)

Struguri	3	Melasă	6,7
Salată verde	2	Cacao	12,5
Morcov	6	Ou crud	2,3
Ciuperci	6,5—17,3	Gălbenuș de ou crud	7,1
Nuci	3,1	Carne de vacă	2,5
Făină	2	Carne de porc	3
Mălai	2,7	Ficat de vacă	5,4
Germen de grîu	9,4	Ficat de porc	19
Zahăr nerafinat	3,4		

Cantitatea de fier furnizată de alimentație poate crește dacă prepararea alimentelor se face în vase de fier.

O alimentație obișnuită conține 10—48 mg fier (în medie 6 mg/1 000 cal.), din care se absorb zilnic 1—2 mg (Brown, 1975). La femeie, din cauza pierderilor sanguine fiziologice, sînt necesare aproape 20 mg fier zilnic, iar la copii între 6 și 15 mg.

Cantitatea de fier necesară zilnic depinde de solicitările impuse de creștere și de pierderile de fier permanente sau temporare (tabelul 1—II). Fierul este absorbit după nevoile organismului, ajungîndu-se în carența de fier pînă la 20% din cantitatea de fier furnizată de alimentație. Pînă la pubertate, absorbția de fier se face în același ritm la ambele sexe; ulterior, absorbția va fi mai crescută la fete, fără a se ajunge la compensarea permanentei diferențe a nivelului de hemoglobină dintre sexe.

Tabelul 1—II

NEVOILE DE FIER ALIMENTAR (DUPĂ BROWN, 1975)

	Fier alimentar (mg/zi)	Absorbția de fier (mg/zi)
Bărbat adult și femeie după 50 de ani	5—10	0,5—1
Femeie menstruată	7—20	0,7—2
Femeie gravidă	20—48	2—4,8 (prin aport terapeutic)
Adolescent	10—20	1—2
Copil	4—10	0,4—1
Nou-născut	1,5 mg/kilocorp	0,5—1,5

Metabolismul fierului este dominat de rolul pe care-l are în sinteza continuă a hemoglobinei. Rolul central în acest ciclu este deținut de fierul plasmatic legat de transferină. Odată cu hematia a cărei durată de viață a depășit 120 de zile, pătrunde în sistemul reticuloendotelial (SRE) și

Scanned with OKEN Scanner

fierul hemoglobinic, care va fi în parte depozitat sub formă de feritină și hemosiderină, iar în parte trimis în plasmă, unde se va fixa de transferină, reîncepînd ciclul (fig. 1—1).

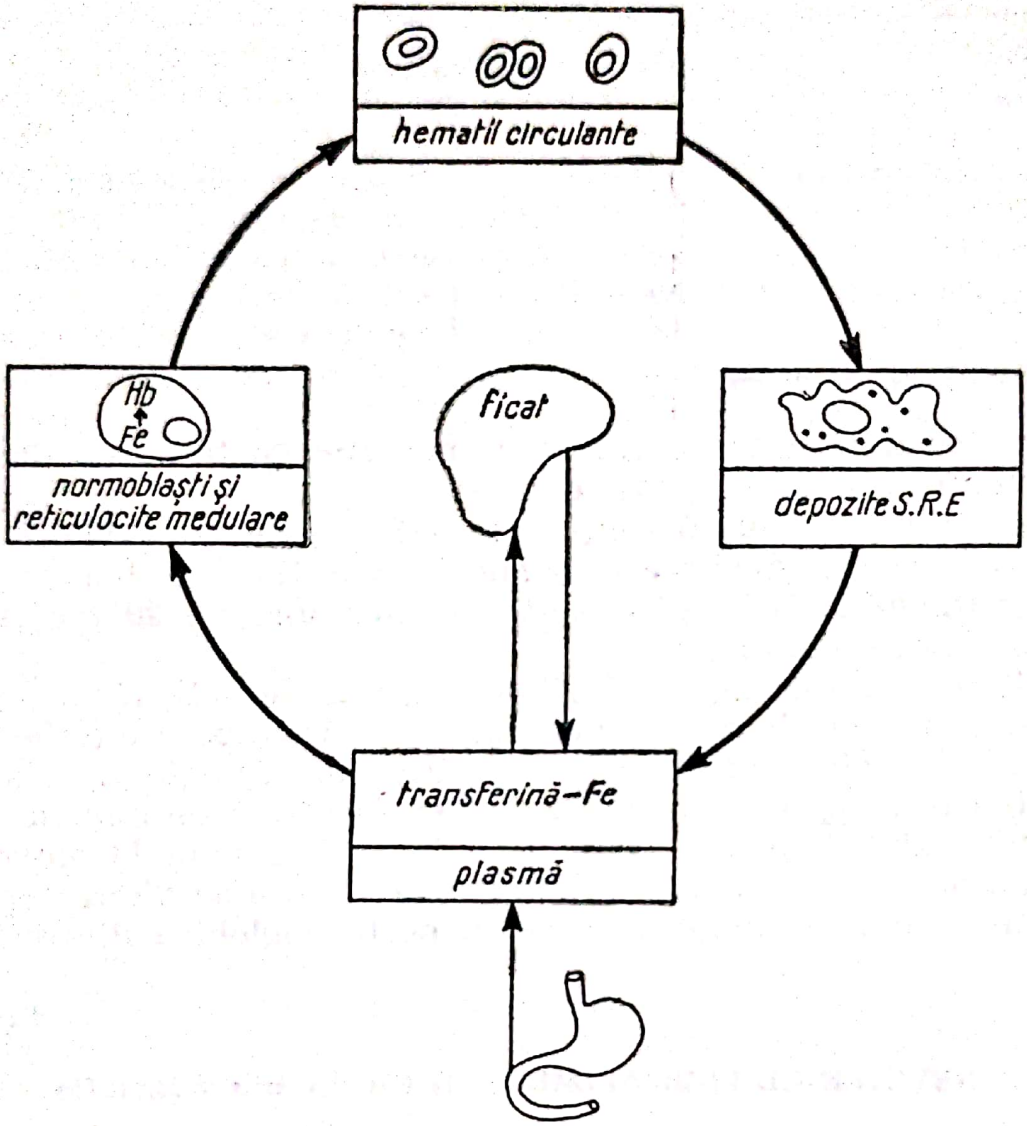


Fig. 1—1. — Ciclul fierului la om (după Wintrobe, 1975).

La adultul normal, aproximativ 25—30 mg fier iau parte zilnic la acest ciclu. O cantitate mai mică (de 2 mg) pătrunde zilnic din plasmă în celulele parenchimatoase hepatice și în alte țesuturi, unde este utilizată pentru sinteza mioglobinei și citocromilor.

Organismul excretă puțin fier. Odată absorbit, fierul aproape nu se elimină. Scaunele conțin mai ales fierul care a scăpat absorbției din timpul digestiei. Fierul este excretat mai mult prin bilă, transpirație, mai puțin prin mucoasa intestinală și foarte puțin prin rinichi. Controlul celor 4—5 g fier din organism se face deci mai mult prin reglarea absorbției, decît a pierderii.

Scanned with OKEN Scanner

2

REPARTIZAREA ŞI FUNCŢIA COMPUŞILOR DE FIER ÎN ORGANISM

După natura chimică şi rolul fiziologic, în organism apar două grupuri de substanţe conţinătoare de fier.

1. Cea mai mare cantitate de fier se găseşte sub formă de complexe heteroproteice, în care fierul se află ataşat unei grupări prostetice, prin intermediul porfirinei. În această grupă se disting *compuşii heminici* — hemoglobina, mioglobina şi hemenzimele celulare (citocromii, catalaza, peroxidazele) :

fier + porfirină ⟶ hem
hem + substrat proteic ⟶ hemoglobină, mioglobină, fermenţi celulari feruginoşi

Aceşti compuşi deţin un rol funcţional foarte important. Astfel, hemoglobina reprezintă transportorul de oxigen, mioglobina este intermediarul respiraţiei tisulare, iar fermenţii celulari feruginoşi formează puntea dintre celule şi mediu în procesul respiraţiei celulare.

Fixarea reversibilă a unei molecule de oxigen de către hemoglobină şi mioglobină este determinată de caracterul bivalent al fierului. Organismul dispune de mai multe sisteme enzimatice — printre care şi enzimele conţinătoare de fier —, care împiedică oxidarea fierului şi trecerea hemoglobinei şi mioglobinei în methemoglobină şi metmioglobină, compuşi toxici care-şi pierd capacitatea de a fixa reversibil oxigenul.

Compuşii heminici sînt transportori de oxigen atmosferic (hemoglobina şi mioglobina), molecular (catalaza) şi atomic (peroxidazele).

2. Al doilea grup, alcătuit de *compuşii neheminici,* este reprezentat de fierul de transport şi de rezervă, în care molecula de fier este legată direct de proteină, fără intermediul nucleului porfirinic :

fier + proteină ⟶ transferina, feritina, hemosiderina

Compuşii neheminici deţin, prin feritină şi hemosiderină, un rol de depozit, luînd parte indirect la reglarea absorbţiei, iar prin transferină reglează transportul fierului.

Scanned with OKEN Scanner

Tot din acest grup fac parte *flavoproteinele feruginoase*, compuși metabolici activi, cu funcție enzimatică (tabelul 2—I).

Tabelul 2—I

REPARTIȚIA COMPUȘILOR DE FIER ÎN ORGANISM
(DUPĂ STURGEON, 1971 ; JACOBS, 1974 ; BROWN, 1975)

Compusul	Greutate moleculară	Nr. atomi de fier/ moleculă	Repartizarea fierului (g%)		Localizare	Funcție
1. *Compuși heminici*						
Hemoglobina	68 000	4	2,6—3,2	57,6 75	Hematii	Transportor de O_2
Mioglobina	17 000	1	0,4	8,9	Mușchi	"
Hemenzime						
Citocromi						
a					Mitocondrii	Transport electronic, componenți ai citocromoxidazei
a_3					"	
b	28 000	1	0,017	0,4	"	Transport electronic
b_5	25 000	1			Reticul endoplasmic	"
c	12 000	1			Mitocondrii	"
c_1	40 000	1			"	"
P—450					Reticul endoplasmic	"
Catalaza	240 000	4	0,005		Peroxizomi	Degradare H_2O_2
Peroxidazele	44 000	1				"
Triptofanpirolaza						
Lipoxidaza						
Hemogentizinoxidaza						
2. *Compuși neheminici*						
Transferina	80 000	2	0,004	0,1	Plasmă	Transport de fier
Lactoferina	80 000	2			Lapte, salivă etc.	"
Feritina	560 000	Pînă			Toate	Depozit de fier
Hemosiderina	900 000	la 20 Pînă la 37	0,69—1,5	16,4—30	țesuturile Ficat, splină, măduvă osoasă	"
Flavoproteine						
Xantinoxidaza	275 000	8	Urme		Lapte, ficat	Transport electronic
Citocrom-c-reductaza					Mitocondrii	
NADH-dehidrogenaza						
Succinatdehidrogenaza						
Acil-CoA-dehidrogenaza						

Scanned with OKEN Scanner

Din tabelul comparativ, rezultă că repartiţia fierului în diferite sectoare este inegală. Din cele 4—5 g fier din organismul unui om adult, aproape 3 g se află în hemoglobină, aproximativ 0,5 g în mioglobină şi fermenţii conţinători de fier, iar restul în ţesutul reticuloendotelial al ficatu-

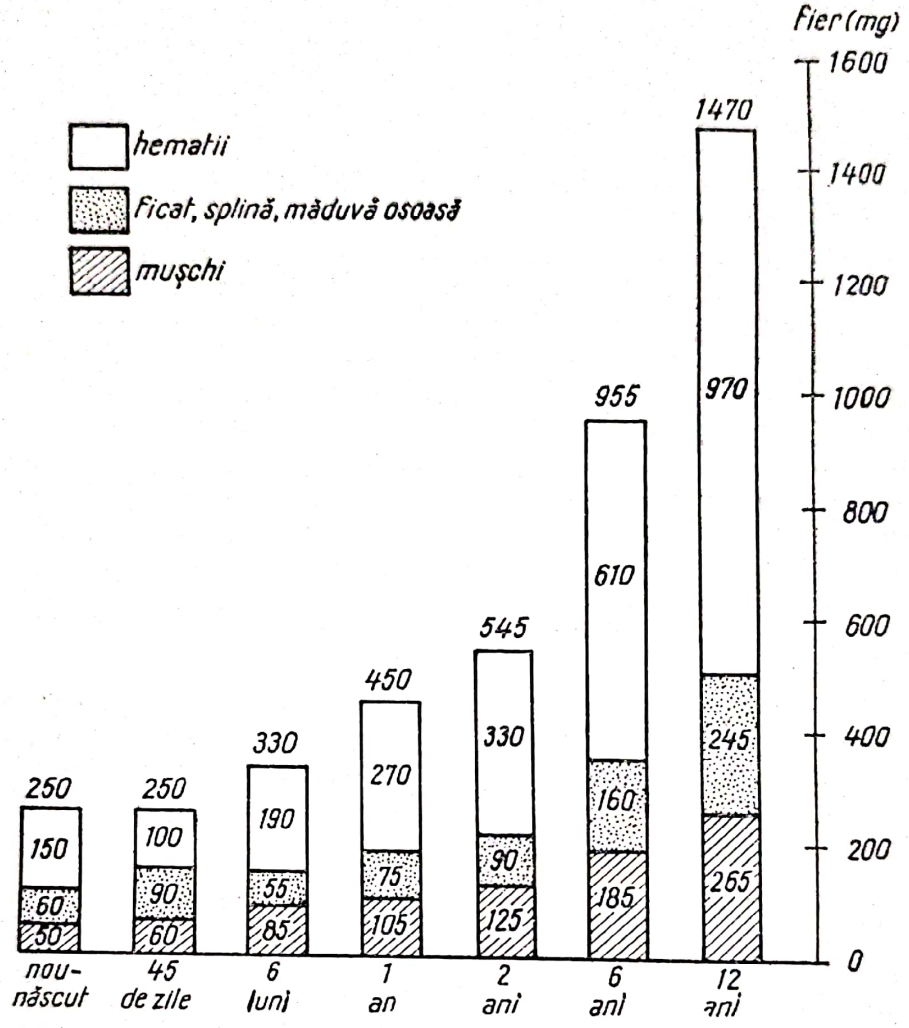


Fig. 2—1. — Fierul conţinut în diferite sectoare, de la naştere pînă la vîrsta de 12 ani (după Sjölin, 1968).

lui, splinei, măduvei osoase, rinichilor, mucoasei intestinale, îndeosebi sub formă de feritină. Într-o cantitate foarte redusă, fierul se află şi în plasmă.

Repartiţia fierului este variabilă şi în funcţie de vîrstă; pentru exemplificare, redăm în fig. 2—1 cantităţile de fier distribuite în hematii sub formă de hemoglobină, în muşchi sub formă de mioglobină şi în ficat, splină şi măduva oaselor ca fier de depozit.

2.1. FIERUL HEMINIC

În grupul compuşilor heminici se încadrează hemoglobina, mioglobina şi fermenţii conţinători de fier (heminele celulare).

2.1.1. HEMOGLOBINA

2.1.1.1. DATE FILOGENETICE

Prezența hemoglobinei în globulele roșii nu constituie o particularitate exclusivă a vertebrelor, ea observîndu-se și la nevertebrate, cu deosebire la viermi. Spre exemplu, hematiile de *Notamastris lateritius* conțin hemoglobine care dau reacția specifică Lepehne și granulații gălbui, care se colorează în albastru-gri cu Giemsa și dau reacția pozitivă la albastru de Prusia (Undritz, 1962).

Cercetări paleontologice au descoperit la mamut — într-un hematom traumatic prin fractură de bazin, conservat perfect într-o grotă din era glaciară (Herz) — prezența hemoglobinei și a eritrocitelor, cu aceleași caractere întîlnite la elefantul de astăzi ; un procent de 18,3 fier s-a găsit în fosila unei specii de șopîrle *(Telerpeton)*, cu vîrsta de aproximativ 165 milioane de ani, element ce servea, probabil, formării hemoglobinei ; s-a constatat și prezența unui procent de 0,35 fier în femurul unui om îngropat în piramida lui Diosar (Egipt) în urmă cu 5 000 de ani. Sîngele *Coelacantei* — adevărată fosilă vie —, al cărei schelet a rămas nemodificat de peste 400 milioane de ani, dovedește că într-o perioadă atît de lungă nu s-a produs nici o modificare în metabolismul fierului și în formarea hemoglobinei și a eritrocitelor.

2.1.1.2. PROPRIETĂȚI FIZICO-CHIMICE

Hemoglobina este o moleculă gigantă conținînd aproape 10 000 de atomi, dintre care 4 atomi de fier, fiecare putînd forma o legătură chimică labilă cu o moleculă de oxigen. Fierul ocupă centrul unui pigment — porfirina —, care conferă hemoglobinei culoarea roșie. Restul atomilor constituie o proteină — globina.

$$\text{protoporfirina} + Fe^{2+} \longrightarrow \text{hem}$$
$$\text{hem} + \text{globină} \longrightarrow \text{hemoglobină}$$

Cantitățile de protoporfirină, hem și globină care compun hemoglobina sînt determinate de gradul distrugerii hematiilor. În medie, prin liza hematiilor îmbătrînite, se distrug zilnic 280 mg protoporfirină, 25 mg fier și 7—8 g globină. Cu excepția protoporfirinei, care se elimină ca pigment biliar, restul componentelor se găsesc ca materiale de rezervă.

Molecula de hemoglobină este aproximativ sferică și cuprinde patru subunități, cîte două identice, denumite α și β (vezi „Globina"). Ele formează un tetraedru în jurul unui ax cu dublă simetrie, trecînd printr-o cavitate umplută cu apă din centrul moleculei. Fiecare subunitate conține între 141—146 acizi aminați, dispuși într-o secvență determinată genetic, pentru a forma un lanț lung.

Segmentele acestui lanț de lungimi diferite sînt uneori rulate într-o formă helicoidală. Interiorul moleculei este umplut de lanțurile laterale de acizi aminați neutri electric. Suprafața este alcătuită de lanțurile laterale cu încărcături electrice și bipoli. Lanțul proteic formează un fel de buzunar în jurul hemului, care este atașat labil de 60 de atomi de

Scanned with OKEN Scanner

globină. Hemul este legat chimic, prin atomul său de fier, de un grup azot al histidinei. De cealaltă parte a hemului se găseşte un spaţiu liber pentru oxigen. În sîngele venos atomul de fier este legat de globină şi de 4 atomi de azot ai porfirinei. În sîngele arterial se adaugă un atom de oxigen, dar valenţa fierului nu se schimbă, conservîndu-şi pe tot parcursul acestui proces forma feroasă (Perutz, 1975).

În sîngele arterial, ultimul acid aminat — arginina, pentru lanţul α, şi histidina, pentru lanţul β, ca şi penultimul acid aminat — tirozina, pentru toate cele patru lanţuri — sînt liberi de a lua orice poziţie. În schimb, în sîngele venos moleculele de tirozină sînt fixate ferm între două segmente helicoidale, argininele din fiecare lanţ α formînd două punţi de legătură între acizii şi bazele de pe grupele polare ale lanţurilor α; histidinele din fiecare lanţ alcătuiesc de asemenea, două punţi de legătură — una cu grupul polar al aceluiaşi lanţ β, alta cu grupul polar al unui lanţ α vecin.

Tabelul 2—II

PROPRIETĂŢILE FIZICO-CHIMICE ALE HEMOGLOBINELOR UMANE

Conţinutul în fier (%)	0,035
Conţinutul în azot (%)	16,9
Greutatea moleculară	
— după secvenţa aminoacizilor	64 450
— după echilibrul de sedimentare	68 000
Numărul aminoacizilor reziduali	
— lanţurile α_2 şi β_2	574
— lanţul α	141
— lanţul β	146

2.1.1.3. BIOCHIMIA ŞI FIZIOPATOLOGIA COMPUŞILOR HEMOGLOBINEI

2.1.1.3.1. Fierul hemoglobinic

Mai mult de jumătate din cantitatea de fier din organism ia parte la formarea hemoglobinei. Din cele 600 g hemoglobină totală ale femeii (14% din cantitatea totală de sînge) şi 800 g ale bărbatului (16% din cantitatea totală de sînge), un procent de 0,035 este reprezentat de fier (Negoiţă, 1965); Brown, 1975). În sîngele circulant, fierul hemoglobinic poate fi evaluat la 2 500 mg (cifră medie). Dacă la această cantitate se mai adaugă aproape 100 mg fier conţinut în eritroblaştii oxifili şi policromatofili, din cele 2 500 g de măduvă osoasă şi 2—300 mg fier din sîngele necirculant obţinem aproape 3 g fier hemoglobinic, adică peste 60% din cantitatea totală de fier (vezi tabelul 2—II). Datele de fiziopatologie a fierului hemoglobinic sînt tratate pe larg, în capitolele privind etapele metabolice ale fierului.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.1.3.2. Protoporfirina

2.1.1.3.2.1. Biochimia şi sinteza normală a protoporfirinelor

Protoporfirina este un corp organic sintetizat prin condensarea a 4 molecule pirolice, legate între ele prin 4 punţi metinice (fig. 2—2, 2—3, şi 2—4). Mecanismul sintezei porfirinelor a fost pus la punct de Shemin, Waldenström (care a descoperit, în 1937, porfobilinogenul şi uroporfirina III), Neuberger (în 1953 a descoperit acidul δ-aminolevulinic), Granick, Rimington, Gajdos şi alţii, prin experienţe *in vitro* şi *in vivo* cu diferite molecule marcate cu radioizotopi. Ei au ajuns la concluzia că molecula complexă tetrapirolică apare ca rezultat al contopirii unor corpuri simple ca glicocolul şi acidul acetic, prin intermediul succinil-CoA. Acestea sînt aduse în organism odată cu alimentele sau apar ca rezultat al unor procese metabolice. După păreri mai recente, porfirinele sînt molecule relativ stabile, care iau naştere din cei mai simpli precursori cu carbon şi azot, ca formaldehida şi amoniacul, care se întîlnesc pe o scară extinsă, de la cele mai neînsemnate surse biologice pînă la meteoriţi sau solul lunar (Hodgson, 1972).

Sinteza protoporfirinei are loc atît în organele hematopoietice, cît şi în alte ţesuturi, sub influenţa unor enzime şi corpi intermediari localizaţi în celule — fie în mitocondrii, fie în citoplasmă (Gajdos, 1969).

Protoporfirina constituie pigmentul hemoglobinei, mioglobinei şi al unor enzime respiratorii. Din punct de vedere chimic, protoporfirinele sînt considerate pigmenţi complecşi, în care cei 8 atomi de H ai nucleului porfirinic sînt înlocuiţi prin două grupări vinil în poziţiile 2 şi 4, patru grupări metil în poziţiile 1, 3, 5 şi 8 şi două grupări propionilice în poziţiile 6 şi 7 (vezi fig. 2—4). Prin înlocuirea celor 8 atomi de H cu grupările etil, metil, vinil sau propionil se desprind o serie de porfirine.

Viaţa nu ar fi putut apărea fără sinteza porfirinelor. În natură porfirinele apar ca pigmenţi ai unor compuşi complecşi, atît în regnul animal, cît şi în cel vegetal. Astfel, pe lîngă rolul de constituenţi fundamentali ai pigmenţilor sanguini şi tisulari la diverse animale, ele reprezintă şi pigmentul de bază al clorofilei (combinaţi cu Mg), al cojilor unor ouă pigmentate sau al penelor unor păsări din Africa, denumite *Turaco* (în combinaţie cu cuprul sau vanadiul) (Best, 1958).

În corpul omenesc se formează porfirinele cu tipurile I şi III, cu formule chimice deosebite şi lanţ propriu de sinteză, ele netransformîndu-se niciodată una în alta.

Din multiplele date experimentale obţinute în studiul sintezei protoporfirinei, rămîn o serie de concluzii bine conturate (fig. 2—5), şi anume :

1. Sinteza unităţii pirolice a moleculei de porfirină are loc din glicocol şi succinil-CoA.

2. Succinatul activ formează, prin condensarea cu glicocolul, acidul α-aminocetoadipic, care, prin decarboxilare rapidă, trece în acid δ-aminolevulinic (ALA — prescurtare internaţională), precursorul alifatic al porfirinei. Această reacţie, ca şi enzima catalizatoare (ALA-sintetaza) au

Scanned with OKEN Scanner

fost studiate la microorganisme și pe ficatul mamiferelor (Granick, 1963 ; Tschudy, 1964). Sinteza ALA se face cu participarea a două vitamine — piridoxina, sub formă de piridoxal-fosfat, și acidul pantotenic, ca un component al CoA. Se pare că fierul are un oarecare rol în sinteza ALA.

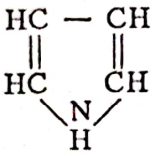


Fig. 2—2. — Nucleul pirolic.

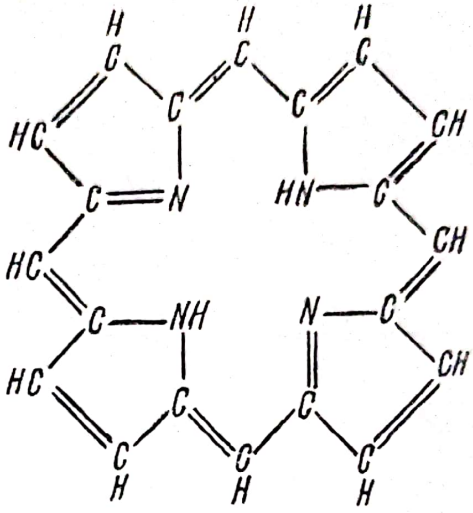


Fig. 2—3. — Porfirina ($C_{20}H_{14}N_4$).

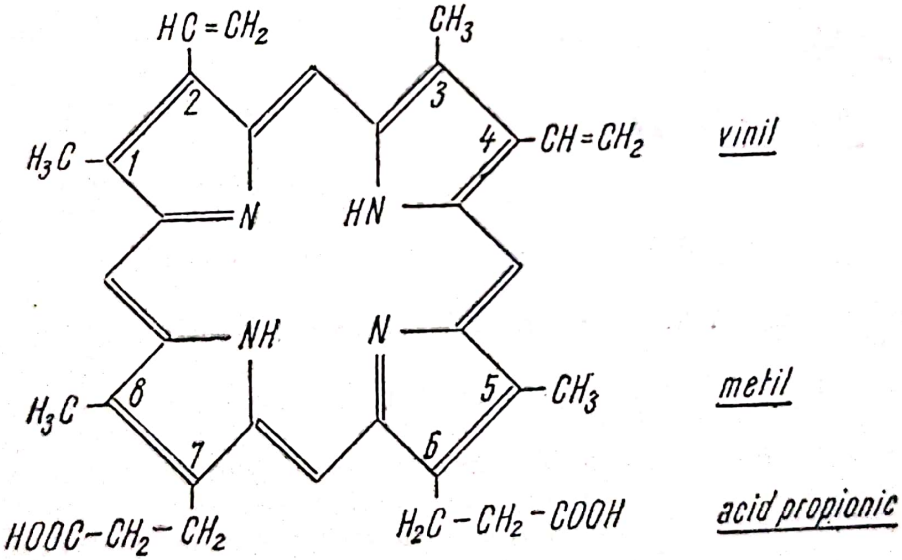


Fig. 2—4. — Protoporfirina [$C_{32}H_{32}N_4$ $(COOH)_2$]

Reacția se petrece în mitocondrii, unde are loc formarea de succinil-CoA (McKay, 1969). Prezența ALA-sintetazei la mamifere, bacterii și plante verzi fotosintetice dovedește că și geneza clorofilei urmează aceleași căi ca și cea a hemului (Harell, 1972).

3. Condensarea a două molecule de ALA dă naștere porfobilinogenului (PBG) — monopirolul precursor al porfirinelor.

Această reacţie catalizată de ALA-dehidrază — o enzimă sulfhidrică cu greutatea moleculară de 240 000—250 000 şi durata de viaţă de 5—6 zile — se petrece la nivelul citoplasmei (Doyle, 1971). Activitatea ALA-dehidrazei este inhibată de plumb (Hernberg, 1972) şi alcool (Moore,

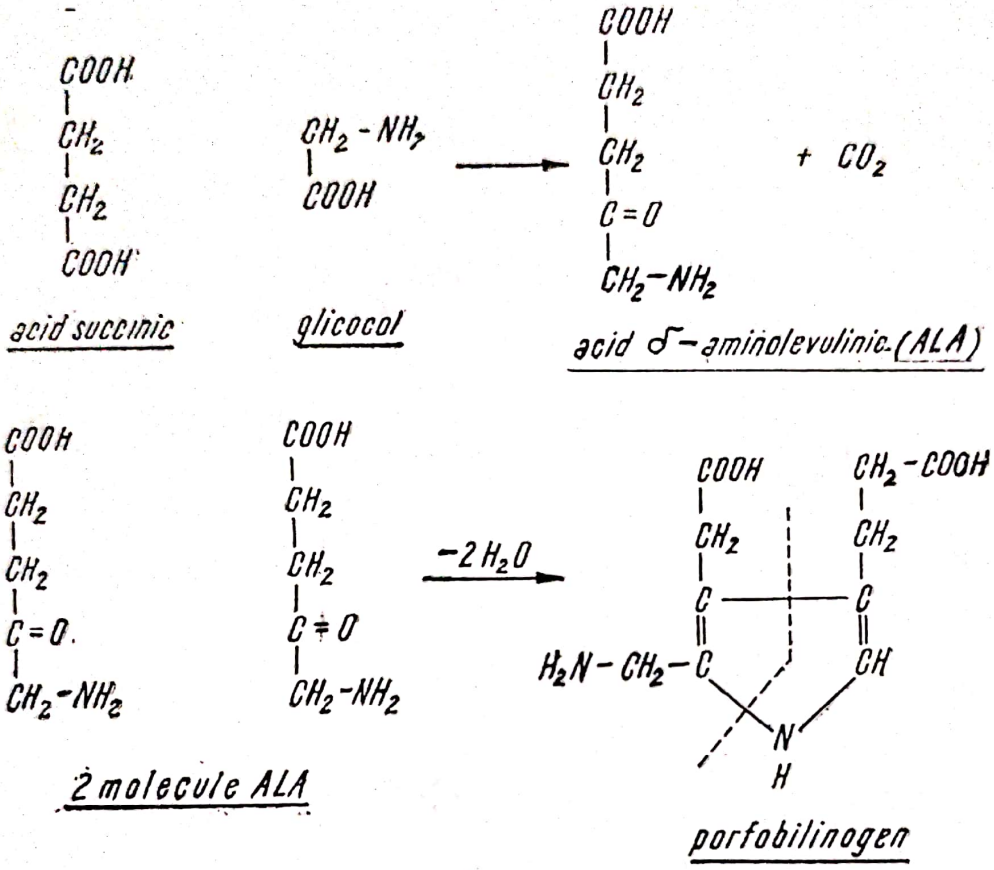


Fig. 2—5. — Sinteza porfobilinogenului.

1971), redusă de chelatori ca EDTA şi activată de glutationul redus (Gibson, 1970).

4. La rîndul lui, porfobilinogenul este transformat rapid încă din citoplasmă. PBG-dezaminaza şi uroporfirinogencosintetaza acţionează împreună pentru a cicliza şi izomeriza 4 molecule de PBG, sintetizînd prima formă de porfirină redusă, uroporfirinogenul III, care trece apoi în coproporfirinogen sub acţiunea uroporfirinogendecarboxilazei. Apoi, printr-o oxidare şi o altă decarboxilare, cu sediul mitocondrial, uroporfirinogenoxidaza formează protoporfirina. Aceasta este cea mai complexă etapă din biosinteza porfirinelor. Unii autori sugerează formarea unor compuşi tripirilmetan sau dipirilmetan alterat, încorporaţi în uroporfirinogen III (Frydman, 1972).

5. Ultima etapă în biosinteza porfirinelor — tot cu sediu mitocondrial — este inserţia fierului feros în protoporfirina IX, de către ferochelatază, pentru a forma hemul. Activitatea ferochelatazei este afectată de fosfolipide (Mazanowska, 1970), hemină (Battomley, 1968) şi plumb

Scanned with OKEN Scanner

(Gajdos, 1971); ea este crescută în infecții, policitemie, leucemia granulocitară și limfocitară cronică, în anemii hemolitice și anemii pernicioase (Langelaan, 1970) și scăzută în eritroleucemii (Tanaka, 1973).

Prin unirea a 4 molecule de hem cu globina — proteină din clasa histonelor — se formează hemoglobina.

Etapele sintezei protoporfirinei și hemului pot fi urmărite în fig. 2—6.

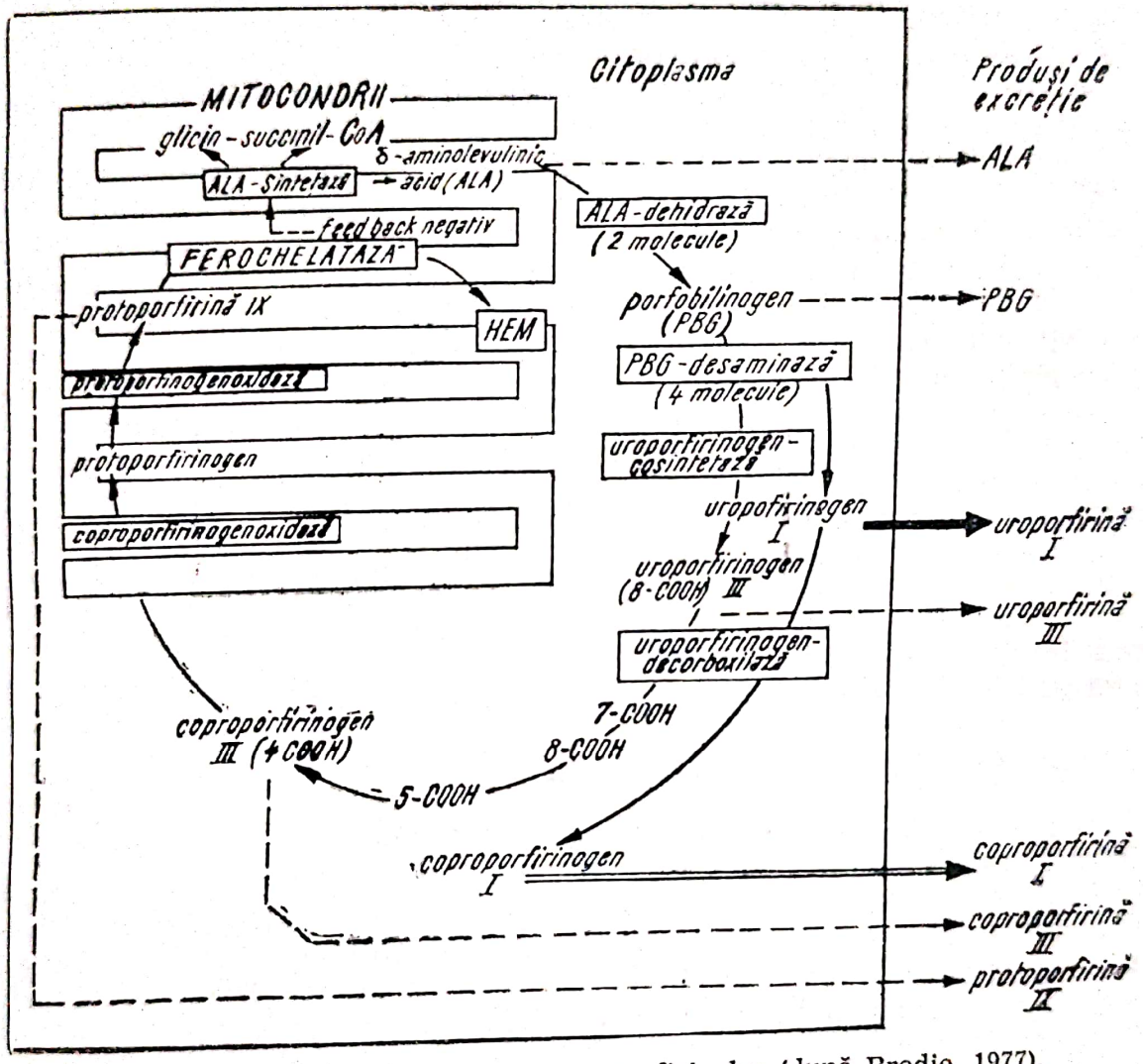


Fig. 2—6. — Schema metabolismului porfirinelor (după Brodie, 1977).

Reglarea cantitativă a sintezei de porfirine este foarte precisă. În stare normală există foarte puține porfirine libere în interiorul celulelor — toate moleculele sintetizate fiind utilizate pentru formarea hemului, iar produșii liberi restanți, eliminați pe cale intestinală sau renală (Younes, 1975). Mecanismul reglării biosintezei porfirinelor este dominat de inhibiția ALA-sintetazei — singura enzimă limitativă —, care este posibilă prin fenomenul de inhibiție de întoarcere *(feedback)*, prin represie specifică — prin inhibiția succinil-CoA-sintetazei — sau prin modificarea concentrației ATP celular (Younes, 1975). Represorul specific este format dintr-o proteină — aporepresorul — și un corepresor — hemul.

Protoporfirina (tetrametil-divinil-dipropionil-porfirină) este foarte răspîndită în natură sub formă de 15 izomeri, din care numai doi — tipul I_9 și III_9 — se întîlnesc în organismul uman. În cantități mai mari se găsește în reticulocite, iar în cantități mai mici, în eritrocite (30—40 μg protoporfirină liberă necombinată cu fierul la 100 ml eritrocite), bilă, fecale, dar niciodată în urină. Creșteri mari ale cantității de protoporfirină liberă eritrocitară, însoțite de hiposideremie, reflectă fie un ritm scăzut al înglobării fierului în protoporfirină, fie o diminuare de aport sau de absorbție a acestui element.

În mod normal, produșii intermediari din lanțul de sinteză sînt transformați rapid în porfirină.

Uroporfirina (tetrametil-tetrapropionil-porfirină) — cu deosebire cea de tipul III — este prezentă în măduva osoasă și hematii, apărînd ca un precursor al protoporfirinei și ca o etapă în sinteza hemoglobinei. Porfirinele — în special hematoporfirina (porfirină ce conține în plus două molecule de apă la grupările vinil), uroporfirina I și coproporfirina I — au proprietatea curioasă de a sensibiliza pielea la lumina solară, cînd sînt injectate în circulație sau cînd sînt produse excesiv, patologic. Dintre porfirine, cea mai pronunțată activitate fotosensibilizatoare o are uroporfirina I. Fotosensibilitatea la porfirinici este explicată prin proprietatea fotodinamică a porfirinelor, dovedită dealtfel printr-o serie de experiențe. Astfel, hematiile, infuzorii sau enzimele în contact cu porfirinele nu prezintă nici o modificare la întuneric, în timp ce expunerea la lumina solară provoacă liza hematiilor, moartea infuzorilor și inactivarea enzimelor. Șoarecii albi inoculați cu porfirine nu prezintă nici o modificare la întuneric; expuși însă la lumină, au fotofobie, pielea se colorează în roșu și după cîtva timp mor în convulsii.

2.1.1.3.2.2. Metabolismul patologic al porfirinelor

La omul sănătos, se elimină cantități foarte mici de porfirină prin rinichi, mai exact un amestec de coproporfirină I și III, uneori urme de ALA și PBG. Coproporfirina I este prezentă în cantități mai mari în materiile fecale; totuși eliminările totale de coproporfirină I și III prin urină și fecale nu depășesc 300 μg/zi. În urină nu se găsește protoporfirină, iar uroporfirinele apar în cantități atît de mici (mai puțin de 40 μg/24 de ore), încît nu pot fi determinate uzual (tabelul 2—III).

Într-o serie de tulburări ale metabolismului porfirinelor, se produc și se excretă produși intermediari, porfirine anormale sau cantități exagerate de porfirine fiziologice. Astfel, în porfiria acută intermitentă se elimină ALA, PBG și porfobilină; în porfiria congenitală, uroporfirină I și coproporfirină I; în *porphyria variegata, porphyria cutanea tarda* și *coproporphyria hereditaria — porfirină X* (Moore, 1972).

De asemenea, în leziunile parenchimatoase hepatice, icterul obstructiv, icterul hemolitic, leucemie, anemia pernicioasă, pelagră, alcoolism, boli febrile, intoxicații cu metale grele, eliminarea urinară de coproporfirină I poate depăși 600 μg/zi, datorită unei sinteze defectuoase de coproporfirină la nivelul celulelor hepatice lezate. În hepatitele cronice, creș-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2—III

CANTITĂȚI NORMALE ALE PORFIRINEI ȘI ALE PRECURSORILOR EI (DUPĂ MOORE, 1974)

Urină	Uroporfirină	0,41	µg/24 de ore
	Coproporfirină	1—283	" "
	ALA	0— 5,30	" "
	Porfobilinogen	0— 3,60	" "
Materii fecale	Coproporfirină	0— 50	µg/g uscat
	Protoporfirină	0—113	" "
	Porfirină X	0— 16	" "
Singe *Eritrocite*	Coproporfirină	0— 4,2	µg/100 ml concentrat eritrocitar
	Protoporfirină	0— 37	" " "
Plasmă	Uroporfirină	0— 0,11	" " "
	Coproporfirină	0— 0,09	" " "
	Protoporfirină	0— 0,17	" " "

terea eliminării urinare de coproporfirină este progresivă în raport cu stadiul de evoluție al bolii (Păun, 1963). În anemia pernicioasă coproporfirina I a fost pusă în evidență în megaloblaști, eritroblaști și reticulocite. O creștere semnificativă a coproporfirinelor I urinare s-a găsit în cursul sarcinii, mai ales asociată cu leziuni hepatice și la femeile care luau contraceptive orale (Woods, 1970). În intoxicațiile cu plumb, tetraclorură de carbon, benzol, anilină, în alcoolismul cronic, anemia aplastică, limfogranulomatoza malignă, poliomielită, se produce și se excretă o cantitate crescută de coproporfirină III, care poate depăși cantitatea de 7 mg/zi (tabelul 2—IV).

Tabelul 2—IV

PRODUCȚIA ȘI EXCREȚIA PATOLOGICĂ DE PORFIRINE

Acid δ-aminolevulinic (ALA)	— porfirie acută intermitentă
Porfobilinogen (PBG)	— ciroze, afecțiuni maligne, boli nervoase, Hodgkin, ocazional în porfiria acută intermitentă
Coproporfirină III	— intoxicații cu plumb, tetraclorură de carbon, benzol, anilină, alcoolism cronic, anemie aplastică, Hodgkin, poliomielită, coproporfirie ereditară
Protoporfirină	— protoporfirie eritropoietică, *porphyria variegata*
Uroporfirină I	— porfirie eritropoietică congenitală, porfirie cutanată
Coproporfirină I	— porfirie congenitală, leziuni parenchimatoase hepatice, icter obstructiv și hemolitic, anemie pernicioasă, leucemie, pelagră, consum de contraceptive orale
Porfirină X	— *porphyria variegata*, porfirie cutanată, coproporfirie ereditară

Scanned with OKEN Scanner

După descoperirea hematoporfirinei de către Hoppe-Seyler, s-au descris pînă în 1906 mai multe cazuri de hematoporfirinurii izolate sau însoțite de tulburări nervoase ori de un sindrom cutanat cunoscut sub numele de *hydroa vacciniforma Bazin* sau *hydroa aestivale*. Între 1912 și 1929, după ce se cunoaște tabloul porfiriei acute, Günther descrie porfiria cutanată și familială, care-i va purta numele. Descrierea de către Magnus (1961) a protoporfiriei eritropoietice, ca și cercetările ulterioare au adus progrese evidente în cunoașterea biochimiei și clinicii porfiriilor.

Porfiriile sînt determinate de o serie de tulburări în sinteza metabolică a porfirinelor, caracterizate prin sinteza sau excreția crescută de porfirine normale prin urină și materii fecale sau prin apariția unor porfirine patologice. Studiile actuale arată că fiecare tip de porfirie reprezintă un defect metabolic genetic diferit în biosinteza hemului (Brodie, 1977). Deoarece este ereditar, orice defect enzimatic va fi prezent în oricare din celulele somatice, inclusiv în fibroblaști, celulele amniotice, celulele sîngelui periferic și medular, ficat (Bloomer, 1976). Astfel, în porfiria acută intermitentă defectul enzimatic constă în reducerea activității PBG-dezaminazei în eritrocite, fibroblaști, celulele amniotice (Bonkowsky, 1975 ; Sassa, 1975) ; în porfiria eritropoietică congenitală — într-un deficit al activității uroporfirinogencosintetazei în eritrocitele periferice și fibroblaști (Romeo, 1970) ; în porfiria cutanată — într-o reducere a activității uroporfirinogendecarboxilazei în ficat și eritrocite (Kushner, 1976); în uroporfiria ereditară — într-o reducere a activității coproporfirinogenoxidazei în leucocite (Brodie, 1977) ; în *porphyria variegata,* defectul constă într-o reducere a activității ferochelatazei în leucocite și precursorii eritrocitari (Becker, 1977) sau a protoporfirinogenoxidazei (Poulson, 1976) ; în protoporfiria eritropoietică — într-o reducere a activității ferochelatazei în eritrocite, leucocite și hepatocite (De Goeij, 1977 ; Brodie, 1977 ; Bonkowsky, 1975). În toate tipurile de porfirii, activitatea ALA-sintetazei este crescută.

Clasificările acestor boli, ținînd seama de transmitere ereditară, tabloul clinic, semnele biochimice sau patogenie, sînt diferite de la autor la autor. În practică se întîlnesc două grupe mari de porfirinopatii : eritropoietice și hepatice (tabelul 2—V).

Tabelul 2—V

CLASIFICAREA PORFIRIILOR

1. *Porfirii eritropoietice*
   - Porfiria eritropoietică congenitală (boala Günther)
   - Protoporfiria eritropoietică
   - Coproporfiria eritropoietică
2. *Porfirii hepatice*
   - Porfiria acută intermitentă (PAI) — manifestă
     — latentă
   - Porfiria cutanată — *hereditaria tarda (porphyria variegata)*
     — cîștigată, cu defect genetic
     — cîștigată
   - Coproporfiria ereditară

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența lor este, după Gajdos (1969), următoarea :

PAI	62,1%
Porfiria cutanată	31,5%
Porphyria variegata	1,6%
Coproporfiria ereditară	0,8%
Protoporfiria eritropoietică	3,2%
(Uro) Porfiria eritropoietică	0,8%

Porfiria eritropoietică congenitală (maladia Günther) este foarte rară (80 de cazuri pînă în 1975 — Schmid) și are un caracter ereditar familial, întîlnindu-se mai mult la sugar și copilul mic, uneori la 2—3 copii din aceeași familie (Harber, 1965). Se caracterizează prin fotosensibilizare, care duce la formarea de flictene și necroze ale pielii după expunerea la lumina solară, și prin excreția unor mari cantități de coproporfirină și uroporfirină de tip I (pînă la 10—20 mg/24 de ore), de porfirine cu 5, 6, 7 carboxili și, uneori, de protoporfirină în cantități mici. Raportul normal între porfirinele de tip I și III este alterat, producîndu-se și eliminîndu-se în exces primul tip de porfirine. Urina ia culoarea roșie-brună, devenind roșie-intensă cînd este expusă la lumină. Transformarea cromogenului incolor poate fi accelerată și prin adaosul în urină de permanganat de potasiu, care acționează ca agent oxidant. Privite la lumina razelor ultraviolete, urinile sînt fluorescente, iar la examenul spectroscopic ele prezintă benzile de absorbție caracteristice porfirinelor.

O colorație brună, datorită impregnării cu pigment, se observă și la nivelul unghiilor, dinților (eritrodonția dinților de lapte), oaselor și pielii. La nivelul feței și zonelor cutanate expuse la lumină, se produce repede un eritem, urmat de bule cu conținut apos sau purulent, macule atrofice sau microchisturi și, mai tîrziu, de necroze și cicatrice profunde pigmentate, cheloide și mutilante (Condacse, 1970). Pe fondul acestor leziuni inflamatorii pot apărea carcinoame cutanate. Se mai asociază leziuni oculare — keratite și irite secundare cu bule corneene ; pielea capului prezintă o asociere curioasă de hipertricoză și placarde de calviție, sprîncenele sînt stufoase (Bolgert, 1964) și, uneori, se constată o poikilodermie congenitală de tip Thomson (Borda, 1961).

Tabloul clinic al bolii este completat mai tîrziu de apariția splenomegaliei, hepatomegaliei, anemiei hemolitice și trombopeniei (Gross, 1964) sau a cirozei hepatice (Samitz, 1976). O serie de anemii hemolitice ale copilăriei nu sînt decît forme incomplete ale porfiriei congenitale. În aceste cazuri, cercetarea și identificarea tipului de porfirine în urină și fecale devin obligatorii.

Evoluția este cronică, cu exacerbări în cursul verii. Cu timpul apar importante leziuni atrofice ale pielii, cu pierderi parțiale ale urechilor și nasului. Secundar sclerodermiei degetelor, se produc o retracție progresivă a masivului carpian, o scurtare a degetelor, cu anchiloza articulațiilor falangiene (fig. 2—7), care fac din acești bolnavi adevărați infirmi (porfirie mutilantă). Moartea se produce prin afecțiuni intercurente.

Dacă bolnavii pot fi protejați de lumina solară, ei pot atinge vîrste mai înaintate. Acidul ascorbic, adenozinmonofosfatul, piridoxina, cortico-

Scanned with OKEN Scanner

terapia sau antihistaminicele de sinteză par a exercita o influenţă favorabilă asupra bolii (Gajdos, 1971). Comunicările despre rezultatele tratamentului cu inozină par a fi încurajatoare. Splenectomia rămîne singura metodă terapeutică, care conduce uneori la reducerea excreţiei de porfirine prin urină şi fecale şi la dispariţia hemolizei, dar care rămîne fără efect asupra tulburărilor hematologice. Se pare că transfuziile de sînge în exces ar suplini efectul terapeutic al splenectomiei (Haining, 1970). Protecţia pielii se face cu pomezi conţinînd oxid de zinc sau de titan ca ingrediente fotoprotectoare (Magnus, 1968), sau dihidroxiacetonă (Taddeini, 1968).

Fig. 2—7. — Porfirie eritropoietică congenitală (boala Günther) — forma mutilantă : aspectul unor mîini cu retracţie sclerodermică a degetelor, excoriaţii postbuloase, leziuni scuamoase circinate, bule în diferite stadii şi atrofii ale unghiilor (după Bolgert, 1964).

Protoporfiria eritropoietică. Descrisă de Magnus în 1961, este o afecţiune eritrocitară familială, caracterizată clinic printr-o urticarie solară şi, biologic, prin creşterea protoporfirinei în hematii, plasma sanguină şi materii fecale, dar fără porfirine sau precursori ai lor în urină. Prezenţa în exces a protoporfirinei formate în eritroblaştii medulari l-a determinat pe Rimington să propună numele bolii.

De la primii doi bolnavi studiaţi de Kosenow (1953) şi pînă în anul 1966 au fost publicate mai puţin de 20 de cazuri. După ce afecţiunea a fost mai bine cunoscută, numărul cazurilor publicate a început să crească, ajungîndu-se ca unii autori ca DeLeo să publice singur, în anul 1976, 32 de cazuri personale, iar numărul cazurilor totale comunicate să depăşească 300. Numărul de protoporfirii eritropoietice depistate ar fi mult mai mare dacă s-ar ţine seama de faptul că prezenţa unei urticarii solare, în asociere cu creşterea globulară, plasmatică şi în fecale a protoporfirinei, permite să se recunoască această varietate aparte de porfirie. Se pare că boala este transmisă cu caracter autozomal dominant (Reed, 1970).

Boala apare mai frecvent primăvara, după o expunere la soare, prin senzaţia de arsură sau prurit, urmat de apariţia unor plăci urticariene, apoi de eczematizări consecutive leziunilor de grataj, hiperkeratoze şi cicatrice punctiforme sau întinse (Redeker, 1962 ; Schmid, 1975 ; Samitz, 1976). Nu s-au observat niciodată bule (ca în porfiria congenitală), hiperpigmentări (ca în porfiria cutanată) sau sindrom abdominal şi/sau ma-

Scanned with OKEN Scanner

nifestări neuro-psihice (ca în porfiria acută intermitentă). Sînt posibile alterări hepatice, căci asocierea ciroză-protoporfirie eritropoietică nu pare să fie rară (Bloomer, 1975). Asocierea litiazei biliare, a edemelor și anemiei este semnalată de DeLeo (1976).

Tulburarea metabolismului porfirinic duce la creșterea protoporfirinei eritrocitare de la 0—37 μg/100 g hematii (valori normale), la peste 2 000 μg, a celei plasmatice la valori de peste 100 μg/100 ml plasmă ; de asemenea, se înregistrează creșteri și în materiile fecale.

Creșterea protoporfirinei în hematii și eritroblaști determină o fluorescență roșie a acestora, pusă ușor în evidență prin examinarea frotiurilor medulare proaspăt preparate la microscopul cu lumină fluorescentă. Studiul hematologic nu dă alte date. Sideremia apare uneori scăzută, iar tabloul sanguin periferic este normal (Holti, 1963). Examenul măduvei osoase pune însă în evidență mari cantități de protoporfirină în nucleii eritroblaștilor, iar în sînge, distrugerea hematiilor înaintea îmbătrînirii lor fiziologice, cu eliberarea conținutului lor de porfirine.

Creșterea cantității de protoporfirină în eritroblaști și eritrocite este consecința fie a unei *sinteze exagerate* de protoporfirină în măduva osoasă (Magnus, 1961 ; DeLeo, 1976), fie a unei *utilizări defectuoase* a pigmentului pentru sinteza hemului.

Creșterea sintezei de protoporfirină este datorată dereglării metabolice congenitale și consecutiv unei modificări a raportului normal între porfirinele seriei I și cele ale seriei fiziologice III. Se crede că modificarea biochimică ar porni de la nivelul PBG-izomerazei, care ar devia sensul transpunerilor către sinteza porfirinelor de tip I și care, spre deosebire de porfirinele de tip III, nu mai puteau fi metabolizate. Acest punct de vedere a fost demonstrat prin experiențe cu ^{15}N-glicocol, care au arătat că, la bolnavii cu protoporfirie eritropoietică, încorporarea radioizotopului se făcea cu porfirinele de tip I.

Cercetări mai recente consideră că excesul producției de protoporfirină ar fi consecința creșterii activității ALA-sintetazei (Granick, 1971 ; Schwartz, 1971) sau a scăderii activității hemsintetazei (Bottomley, 1974) (fig. 2—8).

Scholnick (1969) confirmă, prin studii radioizotopice, rolul ficatului în formarea și excreția intestinală a protoporfirinei în protoporfiria eritropoietică, propunînd schimbarea numelui bolii în protoporfiria eritrohepatică — termen ce ar sugera defectul metabolic complet.

A doua ipoteză — utilizarea defectuoasă a pigmentului pentru sinteza hemului — pare discutabilă, deoarece o sinteză diminuată de hem ar trebui să se însoțească de anemie și de creșterea sideremiei — absente în protoporfiria eritropoietică.

În plasmă, protoporfirina este legată de albumină și hemopexină (Seery, 1973). La pacienții cu protoporfirie eritropoietică, Muller-Eberhardt (1973) semnalează creșterea catabolismului hemopexinei.

Diagnosticul protoporfiriei eritropoietice nu pare dificil, dacă se ține seama de asocierea eritemului solar cu creșterea protoporfirinei globulare. Singura dificultate de diagnostic o prezintă saturnismul, care se însoțește de creșterea protoporfirinei globulare, de o eliminare urinară mare de ALA și coproporfirină, dar în care lipsește fotosensibilitatea cutanată.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul se rezumă la măsuri preventive : pomezi fotoprotectoare, purtarea mănuşilor şi a şepcilor. În perioade evolutive, administrarea inozinei în doză de 240 mg/zi, timp de mai multe săptămîni, diminuă fotosensibilitatea şi creşterea protoporfirinei globulare şi fecale

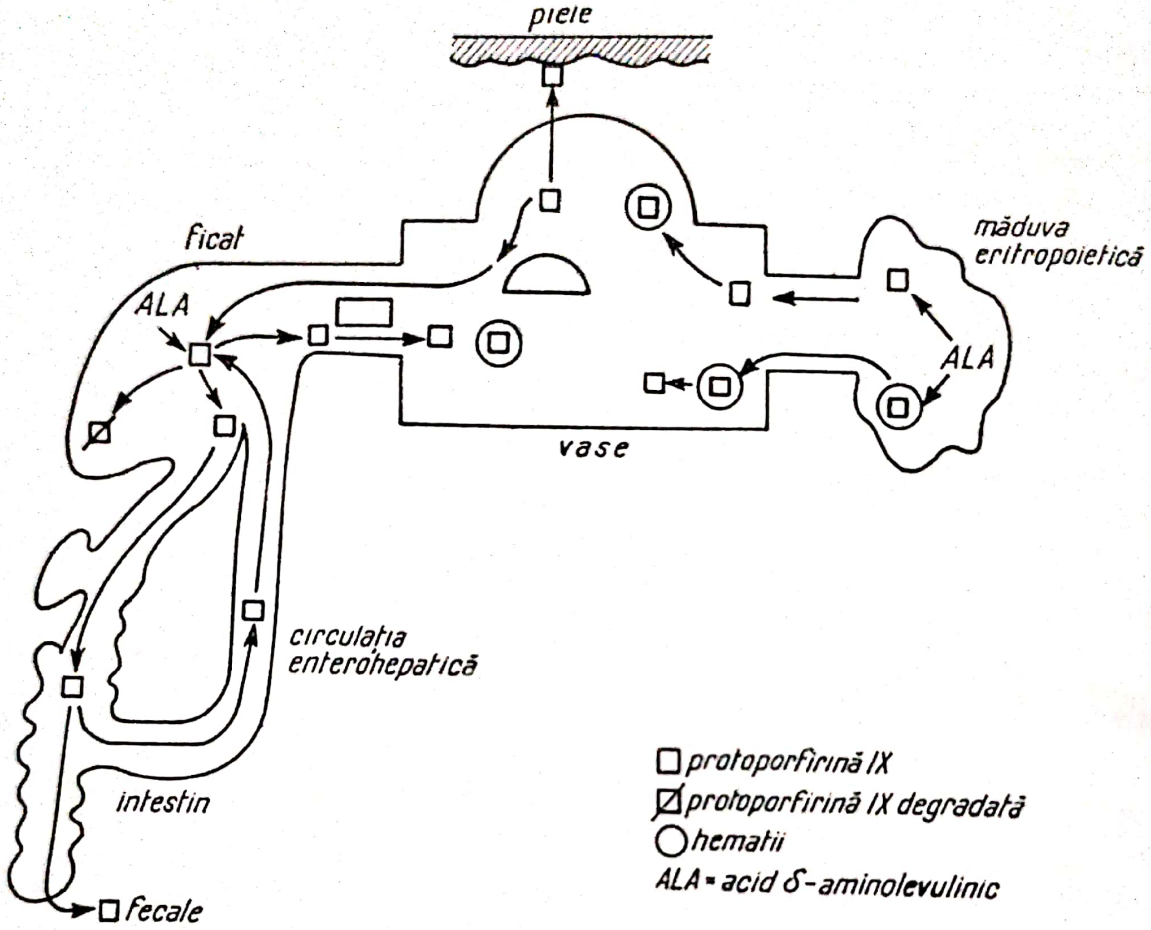


Fig. 2—8. — Originea posibilă a excesului de protoporfirină în protoporfiria eritropoietică. Protoporfirina IX este formată din ALA în măduva osoasă sau ficat, pătrunzînd apoi în hematii sau plasmă ; protoporfirina pătrunde apoi în piele şi ficat ; din ficat este excretată în intestin, nemodificată sau sub formă degradată. O parte din protoporfirina nemodificată recirculă în sistemul enterohepatic (după DeLeo, 1976).

(Gajdos, 1969). Se mai utilizează antihistaminicele şi antimalaricele de sinteză, vitaminele C şi E (Johnson, 1973), β-carotenul 15—180 mg/zi (Mathews, 1974) sau sucul de morcovi (Chapel, 1972).

Coproporfiria eritropoietică este o boală mai puţin bine definită, caracterizată printr-un edem pruriginos al pielii după o expunere la soare. Eritrocitele conţin cantităţi mari de coproporfirine III, o creştere moderată a protoporfirinei şi destul de marcată a uroporfirinelor. Porfirinele urinare şi fecale sînt normale, iar excreţia de precursori de porfirină este nemodificată (Cartwright, 1975).

Porfiria acută intermitentă (PAI) este o boală puţin comună, dar nu prea rară. Descrisă pentru prima oară de Stokvis în 1889,

pare să fie o boală congenitală, însă apariţia ei este pusă în evidenţă la vîrsta adultă. Incidenţa familială este destul de mare (Mahood, 1966). Modul de transmitere este autozomal dominant (Meyer, 1972). Se întîlneşte mai frecvent la femeile între 20 şi 30 de ani, fiind foarte rară sub 15 ani sau peste 60 de ani. Gravitatea puseurilor de PAI este mai mare la femei (Stein, 1970).

Boala evoluează în puseuri cu apariţie neregulată — 2—3 în decursul unui an sau al întregii vieţi —, cu remisiuni complete între ele sau, mai rar, cu evoluţie rapid mortală.

Accesele de PAI sînt precipitate de anumite medicamente : barbiturice, sulfonamide, griseofulvină, clordiazepoxid, meprobamat, difenilhidantoină, dicloralfenazonă, compuşi de pirazolon, ca piramidonul şi antipirina, imipramina, anumiţi steroizi, ca progesteronul şi testosteronul, vitamina B_{12}, preparate arsenicale, metil-dopa, anticoncepţionale orale, anumite toxice, ca plumbul şi alcoolul şi, posibil, tolbutamid. Şi alţi factori, ca foamea sau inaniţia, menstruaţia, sarcina, şocurile emoţionale şi infecţiile, pot precipita crizele, probabil prin creşterea producţiei de steroizi cu configuraţia 5 β H (Kappas, 1972 ; Tschudy, 1975). La aproape un sfert din cazuri nu pot fi puşi în evidenţă factorii precipitanţi (Stein, 1970).

Defectul metabolic caracteristic pentru PAI este blocarea parţială a etapei de trecere de la porfobilinogen la tripirilmetan, datorită descreşterii activităţii PBG-dezaminazei (Miyagi, 1970) şi a uroporfirinogen-I-sintetazei (Meyer, 1973), asociată unei marcate creşteri compensatorii a ALA-sintetazei (Tschudy, 1975). Deşi acest defect metabolic este demonstrat într-o varietate de ţesuturi, incluzînd eritrocitele circulante, expresia funcţională pare să fie limitată numai la ficat. Creşterea activităţii ALA-sintetazei hepatice apare fie ca o tulburare primitivă a anomaliei genetice, fie secundară întreruperii mecanismului de inhibiţie de întoarcere *(feedback)* a activităţii ALA-sintetazei, printr-un blocaj parţial al sintezei hemului — hemul avînd în mod normal un rol depresor asupra activităţii ALA-sintetazei. Acest blocaj apare ca o consecinţă a creşterii catabolismului hemului în bilirubină sau în alţi cataboliţi (Younes, 1975).

Consecinţa acestor defecte este eliminarea crescută în urină de ALA — între 8 şi 150 mg/24 de ore, cu o medie de 43 mg — şi de porfobilinogen — între 30 şi 200 mg/24 de ore, cu o medie de 83 mg (Stein, 1970). Uneori, eliminările de precursori porfirinici apar şi în absenţa semnelor clinice. Prin expunerea prelungită a urinii la soare, porfobilinogenul se transformă în porfobilină, de culoare roşie-închisă. Eliminarea porfobilinogenului încetează odată cu criza. În PAI, ca şi în porfiria eritropoietică congenitală, porfirinele se pot depune în dinţi şi oase. De asemenea poate exista o sensibilitate inconstantă a pielii la lumina solară, de intensitate mult mai redusă decît în porfiria congenitală.

Deşi boala este încadrată în grupul porfiriilor hepatice, suferinzii de PAI nu prezintă nici o formă clinică de afectare hepatică. La unii bolnavi apar retenţii de BSP, probabil datorită unui defect funcţional de conjugare şi excreţie a BSP, precum şi o hiperbetalipoproteinemie de tip II-A (Stein, 1970 ; Lees, 1970), iar hipercolesterolemia este comună. Mai rar apar hiperbilirubinemie indirectă, în afara oricăror semne de hemoliză, creşterea transaminazelor sau a enzimelor pancreatice din ser (Kobza, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

În *perioada de stare* a PAI, tabloul clinic este dominat de :

— tulburări digestive — accese periodice de dureri abdominale intense, însoțite de grețuri, vărsături și constipație rebelă ;

— tahicardie ;

— un comportament nevrotic sau psihotic ;

— manifestări neuromusculare.

Tulburările digestive se manifestă prin dureri abdominale violente, vărsături frecvente și abundente, constipație, care apar sub forma unor crize de durată variabilă — de la cîteva ore la cîteva zile sau chiar luni (Vevera, 1966) —, urmate de eliminarea unor urini roșii-brune. Aceste crize, întîlnite la 95% din bolnavi (Scheinberg, 1976) și însoțite uneori de febră și leucocitoză (Cartwright, 1975) pot fi unice, dar de cele mai multe ori se repetă cu aceleași caractere la intervale neregulate, între care bolnavii nu prezintă nici o simptomatologie subiectivă. Uneori, manifestările abdominale sînt atît de intense, încît conduc la intervenții chirurgicale inutile pentru aspecte clinice aparente de ocluzii intestinale, apendicită acută, pancreatită acută hemoragică, litiază biliară și, mai rar, de ulcer duodenal penetrant, tumori suprarenale, infarct mezenteric, peritonită, litiază renală sau sarcină extrauterină (Mazingarbé, 1956 ; Vevera, 1966 ; Gherasim, 1960 ; Bockus, 1976). S-au semnalat totuși și manifestări simultane de PAI și pancreatită acută, cu creșterea amilazei serice, sau PAI cu sindrom Gilbert (Stein, 1970 ; Kobza, 1976).

Prezența colicilor abdominale, a vărsăturilor și constipației, asociate cu urini colorate, dar fără apărare musculară și peristaltism intestinal, ușurează punerea diagnosticului de porfirie acută intermitentă. Se pare că leziunile ganglionilor simpatici abdominali ar fi răspunzătoare de prezența colicilor abdominale.

Tahicardia sinuzală însoțește frecvent atacul de PAI, ritmul pulsului fiind de multe ori un indicator fidel al activității bolii (Schmid, 1975). O hipertensiune arterială diastolică tranzitorie, cu hipertensiune ortostatică, este adesea prezentă (Bockus, 1976).

Tulburările neurologice sînt nesistematizate și se manifestă prin dureri musculare de intensitate variabilă, parestezii, greutate în membre, paralizii flasce, care se instalează în cîteva zile sau săptămîni, atingînd atît membrele superioare, cît și pe cele inferioare și făcînd mersul imposibil (Tschudy, 1975). Amiotrofia este un semn constant, uneori foarte important, dar reversibil și fără sechele, odată cu remisiunea atacului.

Alteori, semnele neurologice pot simula o varietate de boli bine conturate clinic, ca polinevrita, poliomielita, intoxicațiile cu metale grele (Voiculescu, 1956). De la aspectul unor simple nevralgii ale membrelor sau de „picioare neliniștite" *(rest less legs syndrome)* și pînă la tabloul unei polinevrite cu atrofia maselor musculare, al unei paraplegii sau tetraplegii totale flasce (într-o treime din cazuri) sau al unei paralizii ascendente, mai rar — conducînd rapid la moarte prin afectarea centrilor respiratori —, se întîlnesc o serie de forme intermediare (Wintrobe, 1975). Crize epileptiforme, manifestări de encefalită acută, de poliomielită sau de intoxicație arsenicală sau saturnină, atingeri ale nervilor cranieni — mai ales de nerv facial — se întîlnesc destul de des (Cartwright, 1975 ;

Scanned with OKEN Scanner

Scheinberg, 1976). Bolnavii prezintă dealtfel vagi simptome nevrotice şi în afara crizelor. În timpul crizelor pot apărea anomalii difuze, nespecifice ale traseului EEG, care dispar în timpul remisiunilor. Electromiograma poate prezenta modificări la pacienţii cu neuropatii.

Evoluţia sindromului neurologic este imprevizibilă, mai ales cînd există tulburări bulbare şi complicaţii respiratorii.

Manifestările neurologice sînt datorate, după opinia lui Goldberg (1962), blocării de către porfobilinogen a formării în ficat a unei substanţe esenţiale pentru nutriţia mielinei şi a sistemului nervos. Nu este exclus şi un efect direct neurotoxic al excesului de precursori porfirinici (Kramer, 1971 ; Feldman, 1971) sau, poate, un mecanism biochimic, după cum sugerează Tschudy (1975), plecînd de la constatarea că administrarea de hematină reduce excesul de ALA-sintetază hepatică.

În timpul acceselor de PAI, cu manifestări predominant neurologice, se constată o hiponatremie constantă, secundară fie pierderii gastrointestinale de sodiu, fie unor leziuni renale cu pierdere de sodiu (Tschudy, 1975). Consecinţa hiponatremiei constă în reducerea volumului sanguin şi creşterea ureei sanguine, frecvent întîlnită în cursul puseurilor de PAI.

Tulburările psihice apar izolat, cu mult înaintea primului atac de PAI, printr-o lungă perioadă de instabilitate psihică, hiperemotivitate, tulburări funcţionale, sau însoţesc manifestările neurologice. Stările maniaco-depresive, comportările isteroide sau delirante, cu egocentrism şi anxietate în apropierea crizei, halucinaţiile auditive sau vizuale, tendinţa la sinucidere în timpul crizei (Vevera, 1966 ; Carney, 1972), ca şi manifestările neurologice, par să fie în legătură cu leziunile difuze ale sistemului nervos, produse de către porfirinele în exces, sau cu hiponatremia. Manifestările isterice sînt atît de frecvente, încît se consideră că „de cîte ori o isterică moare de tulburări respiratorii, este vorba de o PAI nerecunoscută“ (Younes, 1975).

Semnele cutanate sînt în general minore, uneori sub forma unor modificări ale culorii pielii — ten bronzat —, părului sau unghiilor.

Diagnosticul se pune uneori relativ uşor, prin simpla observaţie a culorii urinii. Eliminarea de porfobilinogen în urină nu-i modifică însă culoarea. Pentru detectarea porfobilinogenului se practică testul Watson-Schwartz, a cărui tehnică este foarte simplă. Reacţia între porfobilinogenul urinar şi reactivul Ehrlich formează un pigment roşu, care poate fi extras cu cloroform sau butanol [1].

---

[1] Determinarea calitativă a porfobilinogenului prin reacţia Ehrlich, modificată de *Watson şi Schwartz :* se amestecă 5 ml urină proaspătă cu 5 ml reactiv Ehrlich (0,7 g paradimetilaminobenzaldehidă, 150 ml acid clorhidric concentrat şi 100 ml apă). În acest stadiu, porfobilinogenul reacţionează puternic. După agitare, se adaugă 10 ml soluţie apoasă de acetat de sodiu saturată. Culoarea datorită porfobilinogenului se închide uşor. Soluţia este apoi extrasă succesiv pe 10 ml cloroform, apoi pe 10 ml N-butanol. Se consideră test pozitiv pentru porfobilinogen cînd apare o culoare roşie în faza hidrică. Cele aproximativ 75% teste fals-pozitive pot fi controlate ulterior prin metode cromatografice. Testul este pozitiv de obicei cînd cantitatea de porfobilinogen eliminată depăşeşte 6 mg/24 de ore. În PAI, *porphyria variegata* — în criză — testul este pozitiv. În porfiria eritropoietică şi *porphyria cutanea tarda* simptomatică este negativ.

Scanned with OKEN Scanner

În afara porfobilinogenului, bolnavii de PAI pot excreta cantităţi excesive de uroporfirine de tipurile I şi III, coproporfirine de tipurile I şi III şi alţi compuşi porfirinici încă neidentificaţi. Ficatul acestor bolnavi conţine în mod obişnuit o cantitate excesivă de porfirină sau precursori. Aceasta este de altfel justificarea încadrării PAI în grupa porfiriilor hepatice (Cartwright, 1975).

Detectarea formelor latente de boală se poate face numai în laboratoare moderne, prin dozarea activităţii ALA-sintetazei hepatice — prin puncţie biopsie (valori crescute) — şi, foarte recent, prin dozarea activităţii uroporfirinogensintetazei (valori scăzute) (Meyer, 1973 ; Younes, 1975).

Prognosticul este rezervat, deoarece aproape un sfert din bolnavi mor în primii 5 ani de la primul atac de porfirie, prin consecinţele paraliziei respiratorii sau ale aritmiilor cardiace. Mortalitatea este totuşi mai redusă de cînd se cunosc contraindicaţiile majore medicamentoase. În forma abdominală prognosticul este bun, dacă se evită intervenţiile chirurgicale.

Tratamentul trebuie deci să ţină seama, în primul rînd, de contraindicarea medicamentelor inductoare — mai ales barbituricele şi derivatele lor — şi de evitarea intervenţiilor chirurgicale inutile.

Deoarece s-a constatat că glucoza produce o represie a ALA-sintetazei — prin scăderea AMP-ului ciclic intracelular (Simons, 1970) —, se consideră că o alimentaţie hiperglucidică (500—600 g/zi — Scheinberg, 1976) sau administrarea de glucoză îşi au justificare. În prima zi se pot administra pînă la 300 g glucoză, asociată eventual cu insulină (Stein, 1970).

În timpul crizei se pot utiliza fenotiazide — deprimante puternice ale sistemului nervos central, care, în funcţie de doza administrată, produc efecte tranchilizante, antiemetice sau anticonvulsivante — sub formă de clorpromazină în doză de 50—100 mg/zi, ganglioplegice ca tetraetilamoniu, cloralhidrat sau paraldehidă, adenozinmonofosfat (adenyl), vitaminele B_1, B_6, E. La nevoie se pot administra şi opiacee (Dimitriu, 1963 ; Younes, 1975). Administrarea ACTH, cortizonului, dimercaptopropanolului, EDTA sau D-penicilaminei nu şi-a dovedit eficacitatea.

La unii pacienţi, betaadrenergoblocantele (propranololul) s-au dovedit eficace în timpul crizelor (Atsmon, 1970 ; Flacks, 1970), dar efectele lor secundare obligă de multe ori la întreruperea tratamentului. Descoperirea hematinei ca inhibitor al ALA-sintetazei a condus la utilizarea ei în crizele de PAI, *porphyria variegata* şi coproporfirie hepatică (Bonkowsky, 1971 ; Watson, 1975). După utilizarea ei s-a semnalat apariţia semnelor de insuficienţă renală, cu creşterea progresivă a ureei sanguine (Dhar, 1975).

Porfiria cutanată a adultului (porphyria cutanea tarda — simptomatică (PCT) este caracterizată, clinic, prin leziuni cutanate fotosensibile şi, biochimic, printr-o sinteză hepatică excesivă şi excreţie urinară de porfirine, în special de uroporfirină I. Apare mai des la bărbaţi între 40 şi 70 de ani cu antecedente luetice sau alcoolice şi afecţiuni hepatice cronice (Marver, 1972 ; Samitz, 1976), după tratamente cu myleran (Kyle, 1964) sau dietilstilbestrol (Roenigk, 1970), sau, la femei, după

Scanned with OKEN Scanner

administrarea prelungită de contraceptive orale (Roenigk, 1970), după ingestii de grîu tratat cu hexaclorbenzen utilizat ca fungicid (Cam, 1963) sau în cursul unor boli (tabelul 2-VI).

Tabelul 2—VI

FACTORI ETIOLOGICI ÎN *PORPHYRIA CUTANEA TARDA*
(DUPĂ WINTROBE, 1975)

Boli	— ciroză alcoolică, lupus eritematos, neoplasm hepatic, anemie refractară, anemie hemolitică, leucemie mieloidă cronică
Medicamente	— estrogeni, busulphan (myleran, citosulfan), sulfonal, fenobarbital, tolbutamid, clorpropamidă, dilantin
Toxice	— hexaclorbenzen, fenoli policlorinați

Cea mai mare incidență a bolii a fost găsită în cîteva provincii din Turcia — aproximativ 5 000 de cazuri între anii 1955 și 1970 (Roenigk, 1970), apărute după ingestii de grîu tratat cu hexaclorbenzen.

Boala se caracterizează prin leziuni cutanate ca în porfiria congenitală — vezicule, bule, macule atrofice, microchisturi, pigmentări —, dar de intensitate mai redusă, sau prin forme variate de dermită eczematoidă, cu edem și roșeață a tegumentelor expuse luminii solare — față (fig. 2-9), gît, fețele dorsale ale mîinilor (fig. 2-10) (Samitz, 1976). Excreția de uroporfirine este crescută. Examenul spectroscopic al urinii pune în evidență fie existența a două benzi de absorbție la 540 și 580 mμ, determinate de prezența unui compus metalporfirinic (compus din cupru — după Canivet), fie a 4 benzi la 500, 540, 580 și 615 mμ, determinate de uroporfirinele libere. Dozările separate de urină arată prezența în cantitate ușor crescută a coproporfirinelor (200—500 μg/24 de ore) și o creștere considerabilă a uroporfirinelor — predominînd cele de tip I —, mergînd pînă la 2—15 mg/24 de ore. Adesea este prezentă hipersideremia (pînă la 200—300 μg%), la care se asociază o saturare aproape completă a transferinei și o creștere a globulinelor plasmatice, cu deosebire a α_2 sau γ-globulinelor.

O corelație patogenică cu hemocromatoza pare să fie evidentă (Bolgert, 1964 ; Walsh, 1970 ; Felsher, 1972), deoarece în ambele boli apar pigmentări cutanate, hepatomegalii cu supraîncărcare ferică, diabet și hipersideremie, cu creșterea capacității de fixare a fierului.

Deși mulți dintre bolnavii cu PCT au steatoză hepatică, nu dezvoltă întotdeauna o ciroză hepatică sau insuficiență pancreatică, cu toată creșterea depozitelor intrahepatice de fier (o valoare medie de 1,8 g), uneori apare o corelație între prezența unei ciroze micronodulare la bolnavii cu PCT și creșterea absorbției intestinale de fier (Grace, 1974).

Relația fier-PCT a fost studiată experimental de Kushner (1972), care ajunge la următoarele concluzii :

a) adăugarea de fier feros în mitocondrii libere, extracte crude de ficat uman normal sau ficat de porc determină o creștere a sintezei totale de porfirine — predominînd uroporfirina I —, asociată cu o inhibiție marcată a activității uroporfirinogen-III-cosintetazei ;

Scanned with OKEN Scanner

b) aceste efecte pot fi blocate de un chelator de fier (de exemplu ortofenantrolina).

Deşi rolul patogenic al fierului apare evident la mulţi bolnavi cu PCT, nu există practic nici o evidenţă că fierul ar fi cauza directă a afectării hepatice la aceşti bolnavi (Grace, 1974).

S-au semnalat şi corelaţii între porfiria cutanată şi macroglobulinemia Waldenström (Gajdos, 1963), între porfirie şi lupusul eritematos sistemic (Schmid, 1975). În practică se întîlnesc însă şi forme asociate cu fotosensibilitate, semne digestive şi neuropsihice (vezi şi *„Porphyria variegata"*) sau forme în care predomină unul dintre simptome.

Formele latente de porfirie cutanată pot fi diagnosticate prin controlul porfirinelor în urină, materii fecale şi bilă, la bolnavii cu urini roşii, considerate eronat ca hematurii, hemoglobinurii, eliminări de substanţe colorante — medicamente (aminofenazonă, fenotiazină) sau alimente (sfeclă, rubarbă).

Tabloul clinic al porfiriei cutanate se poate confunda cu eritemul bulos, cu maladia Düring-Brocq localizată sau cu epidermoliza buloasă (Samitz, 1976). Diagnosticul diferenţial cu porfiria acută intermitentă nu pare dificil, deoarece această boală de natură familială este caracterizată printr-un sindrom dureros şi semne neurologice evoluînd în crize, singura manifestare cutanată fiind pigmentarea.

Boala are evoluţie cronică, cu faze de remisiune. Prognosticul este rezervat, din cauza prezenţei alterărilor hepatice.

Tratamentul se rezuma pînă nu de mult la măsuri de protecţie a părţilor descoperite — portul şepcii, mănuşilor sau utilizarea de creme antisolare —, la interzicerea consumului de băuturi alcoolice şi barbiturice. Prescrierea unui regim alimentar hipoprotidic şi a acidului adenozin-6-monofosforic (adenyl), în serii de 20—30 de injecţii intramusculare a 50 mg zilnic, a condus la diminuarea sau dispariţia leziunilor cutanate buloase, dar nu a diminuat excreţia urinară de porfirine (Bolgert, 1964). Dozele mari de metionină, asociate sau nu cu inozitol, au condus la rezultate similare. S-au încercat şi tratamente cu clorochin, dar incidentele apărute în cursul acestui tratament (febra, cefaleea, durerile abdominale, afectările hepatice cu ascită, anemii hemolitice) nu sînt rare (Teodorescu, 1959 ; Vogler, 1970). Flebotomiile (500 ml la două săptămîni, pe o perioadă de 3—8 luni) conduc la remisiuni clinice, chiar dacă ingestia de băuturi alcoolice continuă (Epstein, 1968 ; Samitz, 1976). S-au mai încercat agenţi chelatori (EDTA) şi bicarbonatul de sodiu 3—4 g/zi pînă la obţinerea unui pH urinar de 7—8 (Perry, 1970). Alcalinizarea produce o excreţie selectivă de coproporfirine. Ca rezultat al depleţiei de coproporfirină, se consideră că precursorii porfirinei sînt deviaţi de la sinteza uroporfirinei spre sinteza de coproporfirine. Coproporfirinele scad nivelul uroporfirinelor circulatorii — caracteristice pentru *porphyria cutanea tarda* (Samitz, 1976).

Porphyria variegata (porphyria cutanea tarda hereditaria, porfiria mixtă) este dominată clinic de dureri abdominale, însoţite uneori de leziuni cutanate. Boala este transmisă autozomal dominant. Anomalia metabolică constă — ca şi în PAI — în creşterea activităţii ALA-sintetazei hepatice. Primele semne de boală apar între 10 şi 30 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2—9. — Porfirie cutanată : bule și excoriații postbuloase pe fața dorsală a degetelor și mîinii ; eritem pigmentar difuz al pielii, cu placarde cicatriceale (colecție personală — 1977).

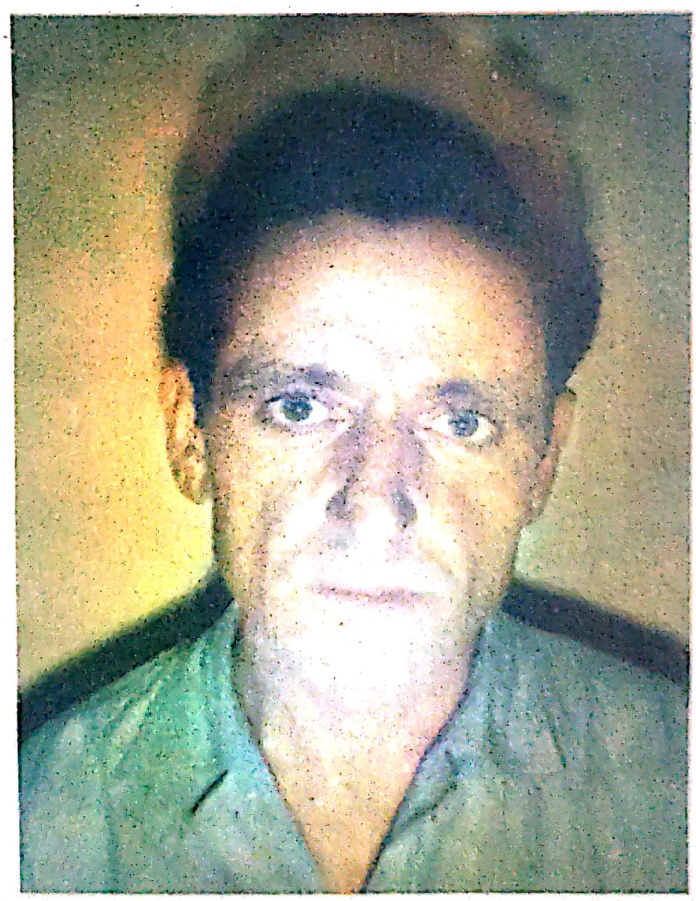


Fig. 2—10 — Porfirie cutanată : eritem pigmentar difuz al feței, cu zone cicatriceale (caz personal).

Scanned with OKEN Scanner

În faza de latență, boala este asimptomatică. Leziunile cutanate, mai frecvente la bărbați, sînt caracterizate prin apariția unor bule după expunerea la lumina solară, care lasă după vindecare cicatrici depigmentate (Magnus, 1968). La femei se observă mai des o depigmentare cutanată și hipertricoză. În timpul crizelor, durerile abdominale se însoțesc uneori de icter, manifestări psihotice și paralizii motorii, la fel ca în PAI.

Semnul biochimic dominant este excreția excesivă în materiile fecale de coproporfirină (pînă la 1 000 μg/g greutate uscată) și protoporfirină (peste 40 μg/g greutate uscată) (Schmid, 1975), ca și de porfirină X — porfirină dicarboxilică conjugată cu un peptid (Rimington, 1972) — în tot cursul bolii. În timpul puseurilor acute, excreția de porfirine în fecale diminuă, crescînd însă excreția urinară de coproporfirine, uroporfirine, ALA și porfobilinogen.

Se crede că boala rămîne asimptomatică atît timp cît ficatul este capabil să excrete porfirinele prin bilă. Cînd această capacitate diminuă, faza latentă este depășită, apărînd hiperbilirubinemie, hiperporfirie, porfirinurie și leziuni cutanate (Cartwright, 1975). Pot fi prezente de asemenea hiperazotemie, hipocloremie și hiponatremie.

Tratamentul crizelor este similar cu cel din PAI, iar cel al leziunilor cutanate, cu cel din porfiria eritropoietică congenitală.

Coproporfiria ereditară. Boala afectează egal ambele sexe. Pînă în prezent sînt descrise peste 40 de cazuri (Wintrobe, 1975). Este transmisă autozomal dominant. Defectul genetic primar este blocarea parțială a conversiei coproporfirinei în protoporfirină (Marver, 1972). În faza latentă singura manifestare este excreția în urină și materiile fecale a unei cantități ridicate de coproporfirină de tip III (între 100 și 3 000 μg/g). Dealtfel 60% din pacienți nu prezintă semne clinice de boală.

În cursul episoadelor acute, manifestările clinice sînt asemănătoare cu cele din PAI sau *porphyria variegata,* fiind declanșate de obicei de administrarea de barbiturice, tranchilizante sau anticonvulsivante. În criză, apar excreții crescute de ALA, PBG și coproporfirină în urină și fecale. Au fost descrise cazuri cu predominanța semnelor psihice și, mai rar, a fotosensibilității cutanate (Marver, 1972).

Caracteristicile biologice principale ale porfiriilor umane sînt schematizate în tabelul 2-VII.

Porfiria experimentală. O serie de produși chimici (alilizopropilacetamid, alilizopropilacetiluree (sedormid), alilalkilbarbitural, griseofulvina, hexaclorbenzenul, acidul melanic, etionina, alcoolul etilic), administrați la animale de experiență, au reușit să producă perturbări în metabolismul porfirinelor, asemănătoare într-o oarecare măsură cu cele întîlnite în cursul porfiriilor umane de tip hepatic (Tschudy, 1972 ; Younes, 1975). Barbituricele și griseofulvina pot precipita dealtfel și la oameni noi atacuri de PAI, în timp ce hexaclorbenzenul produce numai porfirie cutanată.

Cîteva studii pe șobolani confirmă că steroizii cu configurație 5 β H (etiocolanona, pregnandiolul, pregnanolona și pregnandiona) antrenează o creștere a activității ALA-sintetazei hepatice, mai importantă dacă se asociază și un agent porfirinogen. Anumiți steroizi naturali au o acțiune

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2—VII

ASPECTUL REZUMATIV AL ALTERĂRILOR METABOLISMULUI PORFIRINELOR ÎN PORFIRII

Afecțiunea	Urină				Materii fecale			Eritrocite	
	ALA	PBG	Uro-P	Copro-P	P-x	Copro-P	Proto-P	Copro-P	Proto-P
Porfiria congenitală	N	N	+	±	N	+	±	+	+
Protoporfiria eritropoietică	N	N	N	N	N	N	±	+	+,++
Coproporfiria ereditară	+ (criză)	+ (criză)	+ (criză)	+ (criză)	±	+	N	+ (criză)	N
PAI	+,++++ (criză)	+,+++ (criză)	±	±	±	±	±	N	N
Porphyria variegata	+ (criză)	+ (criză)	±	±	+,+++ (criză)	±	±	N	N
Porfiria cutanată	N	N	+,+++ (criză)	±	+,+++ (criză)	+ (remisiune)	+	+	+

LEGENDĂ :
ALA = acid δ —aminolevulinic
PBG = porfobilinogen
Uro-P = uroporfirine
Copro-P = coproporfirine
Proto-P = protoporfirină
P-x = porfirina x
PAI = porfirie acută intermitentă
\+ crescut
± uneori crescut
N normal

dublă — hepatică și eritropoietică —, iar substanțele porfirinogene acționează numai la nivelul ficatului (Younes, 1975). O parte din tulburările biochimice găsite în PAI și porfiria experimentală (de exemplu incapacitatea de transformare a glicinei în serină) sînt datorate unei induceri defectuoase a ALA-sintetazei.

Caracterul comun al porfiriilor umane și experimentale ar părea deci creșterea activității ALA-sintetazei, dar este dificilă extrapolarea observațiilor experimentale asupra clinicii umane.

2.1.1.3.3. Hemul

2.1.1.3.3.1. Structura chimică

Hemul este produsul de sinteză al protoporfirinei cu fier bivalent, avînd formula chimică $C_{34}H_{32}N_4O_4Fe$. Atomul de fier din centrul careului tetrapirolic este legat în inelul porfirinic din hem prin 6 valențe, din care 4 cu atomii de azot pirolic ai protoporfirinei, una cu un azot iminazolic al globinei și ultima legată reversibil cu oxigenul, formînd oxihemoglobina. De această ultimă legătură reversibilă depind transportul oxigenului

Scanned with OKEN Scanner

de la plămîni la ţesuturi şi, respectiv, respiraţia pulmonară şi celulară. Fiecare atom de fier conţinut în hem este localizat într-unul din cele patru lanţuri de acizi aminaţi ai fracţiunii proteice. Astfel fiecare din cei patru atomi de fier pot capta o moleculă de oxigen, cu condiţia de a fi combinată cu hemul şi cu globina. Hemul singur, cu excepţia cîtorva condiţii speciale, nu poate capta oxigenul (Editorial OMS, 1966). Există o corelaţie între puterea de captare a oxigenului şi diferiţii atomi de fier. Fixarea oxigenului de către trei din cei patru atomi de fier va activa captarea oxigenului de către ultimul atom. Eliberarea oxigenului va fi activată, dacă acesta din urmă nu va fi fixat decît printr-un singur atom de fier, ceilalţi trei fiind eliberaţi. Aceasta permite să se obţină un transport mai eficace, molecula fiind fie complet oxigenată, fie complet liberă.

Proprietăţile oxidantă şi autooxidantă ale atomului de fier conferă protoporfirinei cu care se leagă facultăţi catalitice. Prin aceasta fierul pierde sau cîştigă cea de-a treia valenţă — proprietate foarte importantă în sistemul oxidoreductor. Prin oxidarea sau acceptarea reversibilă a unui electron mobilizabil, fierul devine bivalent sau trivalent. Astfel, hemul format dintr-un compus organic neoxidabil devine oxidabil în momentul unirii cu atomul de fier.

Hemul este răspîndit în natură, aproape pretutindeni. Pigmenţii respiratori au la bază compusul protoporfirină + fier şi se întîlnesc atît la formele vegetale inferioare, cît şi la speciile animale superioare. În stare liberă hemul a fost pus în evidenţă într-o serie de alimente, în care prezenţa lui nici măcar nu fusese bănuită, ca făina de grîu sau ovăz. În general însă, hemul se găseşte în stare liberă într-o proporţie foarte redusă, cea mai mare parte fiind prezent în formele complexe de transport al oxigenului (hemoglobina, mioglobina). Mici cantităţi de hem apar în grupele prostetice ale citocromilor — pigmenţi în cele mai multe celule ale organismelor aerobe.

În unele cazuri, aspecte modificate de hem se găsesc în citocromoxidază (hem α) şi în citocromul c, dar soarta lor metabolică este încă necunoscută.

2.1.1.3.3.2. Sinteza normală

În sinteza hemului şi respectiv în elaborarea hemoglobinei se foloseşte fierul organic în orice formă solubilă sau fierul anorganic din clorura ferică, glutamat, pirosulfit sau hiposulfit. Sinteza hemului ar fi foarte activă în nucleii eritroblaştilor şi redusă în reticulocit şi dependentă de ciclul acidului tricarboxilic (Păun, 1963).

Spre deosebire de globină, hemul nu se sintetizează pe baza unor informaţii genetice directe. Formarea lui are loc din diverse substanţe aflate în citoplasmă, urmînd succesiunea de reacţii enzimatice prezentate (vezi „Biochimia şi sinteza normală a porfirinelor").

Biosinteza hemului se află în relaţii directe cu mitocondriile. Prima şi ultimele două etape (vezi subcapitolul menţionat anterior) sînt mitocondriale, în timp ce etapele intermediare se produc în citoplasma extramitocondrială. În consecinţă, în cazul unor mitocondrii degradate, eri-

Scanned with OKEN Scanner

troblaştii pierd puterea de a forma ALA şi de a converti coproporfirinogenul III în hem.

Sinteza hemului poate fi inhibată de o serie de metale, cobaltul fiind unul dintre elementele care inhibă paralel sinteza hemoglobinei şi a altor hem-proteine (Tephly, 1971). Un mecanism de inhibiţie de tip *feedback* este reprezentat de însăşi acţiunea depresivă a hemului asupra sintezei şi activităţii ALA-sintetazei, prin formarea unui complex între fierul hemului şi enzimă (Porra, 1972), blocînd deci utilizarea glicinei, dar stimulînd paralel sinteza globinei.

În general două procese anormale pot afecta hemul (Munteanu, 1968) :

— sinteza redusă, ce creează un deficit de hemoglobină şi oprirea maturării precursorilor eritrocitari, cu apariţia anemiei hipocrome feriprive sau sideroblastice ;

— sinteza excesivă de produşi intermediari de porfirine, cu corespondentul clinic — porfiriile.

2.1.1.3.3.3. Sinteza în cursul anemiilor

În cursul anemiilor prin carenţă de fier, al anemiilor din infecţiile cronice sau intoxicaţiile cu plumb şi în unele anemii sideroblastice, sinteza ineficientă a hemului este consecinţa utilizării insuficiente a PLE (protoporfirină liberă eritrocitară), care se acumulează în exces (Langer, 1972). În cursul anemiilor sideroblastice, interferarea sintezei hemului se face printr-o blocare enzimatică sau o blocare a legării fierului de protoporfirină, specifică fiecărui tip de anemie sideroblastică.

2.1.1.3.4. Globina

2.1.1.3.4.1. Structura chimică

Globina este o proteină bazică din clasa histonelor cu greutate moleculară 66 000 (aproximativ 16 700 pentru fiecare lanţ), constituind 96% din molecula de hemoglobină. Cu toate că globina este legată de 4 molecule de hem, acestea par înecate în fracţiunea proteică, datorită greutăţii moleculare mult mai mari a globinei.

Molecula de globină este compusă din 4 lanţuri de acizi aminaţi, dispuşi în două perechi asemănătoare — o pereche de lanţuri α şi o pereche de lanţuri β. Fiecare lanţ polipeptidic este format din 8 segmente helicoidale — notate de la A la H —, legate între ele prin fragmente nehelicoidale — denumite bucle sau coturi —, care permit replierea primelor segmente, realizînd în ansamblu o structură globulară compactă, cu o cavitate interioară ce cuprinde hemul. Integritatea structurală a cavităţii ce conţine hemul este fundamentală pentru stabilitatea moleculară a hemoglobinei (Saragea, 1975) (fig. 2-11).

Cele patru lanţuri conţin 574 de acizi aminaţi în diferite procente : leucină, 17,2% ; valină, 10,1% ; alanină, 9,9% ; histidină, 8% ; treonină, 6,8% ; arginină, 4,2% ; metionină, 1,2% ; cistină, 1,2% (Miale, 1972). Acizii aminaţi se găsesc fie la suprafaţa moleculei, dacă sînt hidrofili — acidul glutamic, lizina —, fie în interiorul ei, dacă sînt hidrofobi — leu-

Scanned with OKEN Scanner

cina, fenilalanina. Afinitatea pentru apă a fiecărui acid aminat explică structura specială a lanțului.

Spre deosebire de hem, care are caractere identice, indiferent de specia unde se găsește, globina prezintă variații multiple, chiar înăuntrul aceleiași specii. Diferențierea unor tipuri de hemoglobină la om, în stare normală și patologică, este determinată numai de variațiile în compoziția și structura globinei. De aceea și metodele de cercetare a diverselor tipuri de hemoglobină sînt identice cu cele folosite pentru studiul proteinelor.

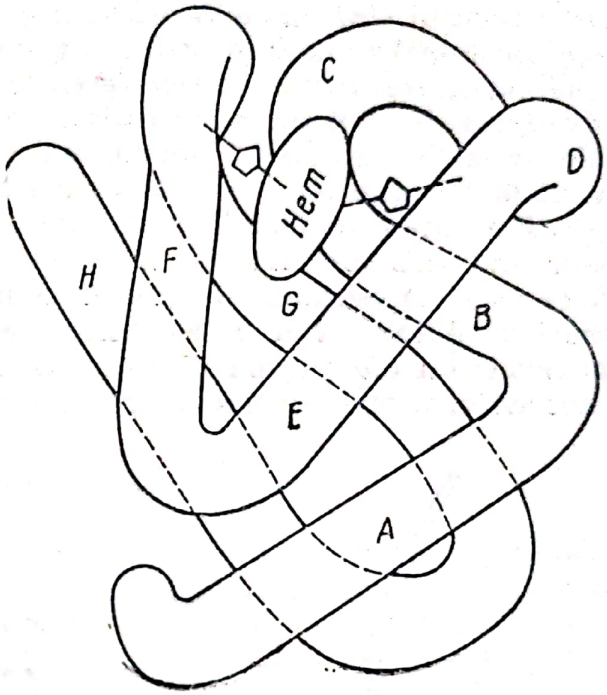


Fig. 2—11. — Structura terțiară a unui lanț polipeptidic, cu cele 8 segmente helicoidale (A-H), separate prin secvențe liniare, și locul de fixare a hemului de histidină, între buclele E și F.

2.1.1.3.4.2. Sinteza

Sinteza globinei ar avea loc în stadiul de bazofilie citoplasmatică a eritroblaștilor. Acest stadiu corespunde acumulării de acid ribonucleic, o singură moleculă de acid ribonucleic de transfer putînd îngloba 20—40 de molecule de aminoacizi în proteină.

Ca orice proteină, globina se sintetizează deci pe baza unor informații genetice directe, foarte rapid (două minute pentru o unitate), în prezența factorilor care asigură traducția și transcripția factorului genetic al cărui suport este ADN. Acești factori sînt ARN mesager specific al globinei, ribozomii fixați de ARN mesager corespunzător, acizii aminați activați împreună cu enzimele lor activatoare și un complex de inițiere (Geib, 1974).

Acizii aminați prezenți în citoplasmă sînt activați prin cuplare cu ATP și apoi, moleculă cu moleculă, cuplați cu ARN citoplasmatic specific solubil. Unitățile de aminoacid-ARN sînt astfel pregătite pentru a forma secvența de aminoacizi. Informația pentru această etapă — aflată în moleculele de ADN nuclear — este transferată ribozomilor (locul sintezei de proteină) de o moleculă specială de ARN, denumită ARN mesager (ARNm). Ribozomul primește astfel o comandă a numărului și secvenței complexului solubil aminoacid-ARN, pentru a lua parte la formarea lanțului polipeptidic (Miale, 1972).

Se pare că globina poate fi sintetizată într-o anumită cantitate de către ficat și din surse endogene. Infecțiile și leziunile hepatice frînează însă simțitor această sinteză.

Pentru un gram globină sînt necesare 8—10 g proteine, constituite din aminoacizii esențiali. Dintre aminoacizi, rolul cel mai important în

Scanned with OKEN Scanner

sinteza globinei îl au prolina, treonina, histidina, triptofanul și metionina. Acești aminoacizi sînt prezenți în lapte, carne, ficat, ouă.

2.1.1.4. SINTEZA HEMOGLOBINEI

Această sinteză se face cu prioritate, înaintea proteinelor plasmatice și a proteinelor altor țesuturi. Ultima etapă în sinteza moleculei de hemoglobină o constituie încorporarea globinei în hem. Fixarea hemului pe molecula de globină și formarea hemoglobinei au loc în celulele tinere ale seriei eritroblastice medulare, odată cu scăderea mitozelor celulare și dispariția acizilor nucleici din citoplasmă.

Formarea hemoglobinei ar avea loc în doi timpi : într-un prim timp s-ar sintetiza globina odată cu elaborarea proteinelor plasmatice ; este faza care corespunde diviziunii celulare și, respectiv, unei concentrații mari de ARN ; în al doilea timp creșterea și diviziunea încetinesc, acizii nucleici din citoplasmă dispar, fierul se încorporează în porfirină și hemul astfel format se fixează pe molecula de globină (fig. 2-12).

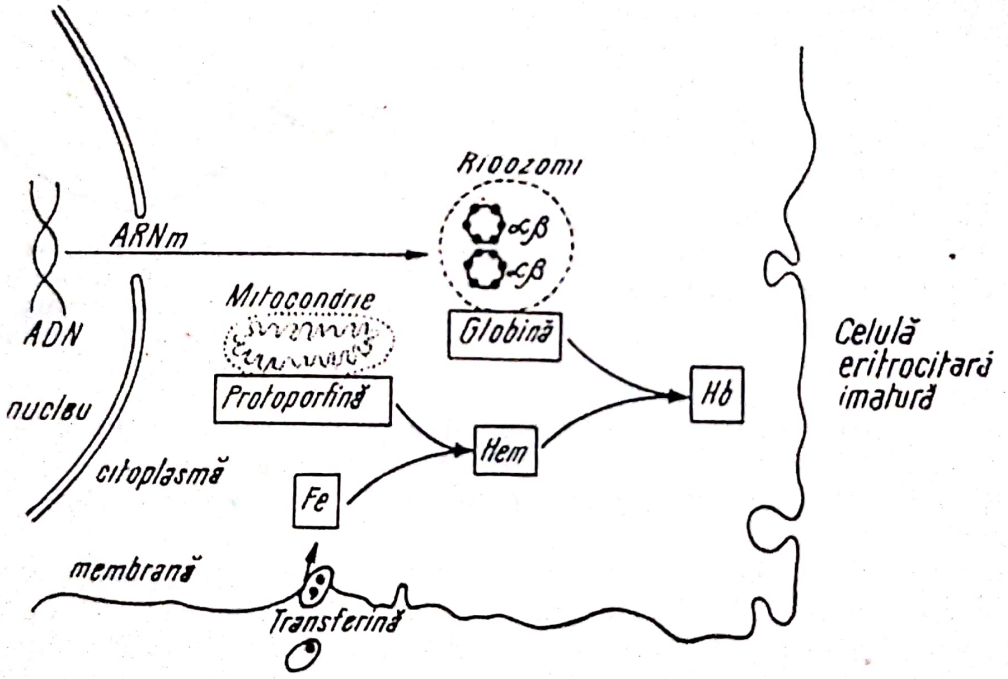


Fig. 2—12. — Sinteza hemoglobinei (după Butoianu, 1973).

Sînt însă și păreri care înclină să admită că globina este inițial încorporată în protoporfirină, cu formarea de protoporfiringlobină, care, prin încorporarea fierului, dă naștere hemoglobinei. Mecanismul intim al acestei încorporări nu este însă cunoscut.

În eritroblast sinteza hemului și a globinei se face în aceeași cantitate. Dacă biosinteza hemului este redusă — ca în deficitul de fier —, apare o reducere comparabilă și în sinteza de globină, datorită unor dezagregări poliribozomale (Rabinowitz, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

Biosinteza hemoglobinei în măduva osoasă necesită cîteva vitamine din grupul B ca : vitaminele B_6 și B_{12}, inozitolul, colina, biotina, acidul paraaminobenzoic, acidul nicotinic, cu rol de stimulatori ai eritropoiezei (Soru, 1963).

O serie de studii experimentale asupra mișcărilor fierului și sintezei heminice în reticulocitul normal și patologic, plecînd de la metoda de incubație a reticulocitelor în prezența plasmei marcate cu ^{59}Fe sau a glicinei-2-^{14}C și ALA, au lăsat să se întrevadă că sinteza hemoglobinei ar putea avea loc nu numai în măduvă, ci și în reticulocitele și eritrocitele circulante. Dar această ipoteză este contracarată de experiențele cu ^{15}N-glicină, *in vitro,* care arată că încorporarea radioizotopului în eritrocitele mature este redusă. Aceasta dovedește în parte că sinteza hemoglobinei ar fi terminată în acest stadiu.

Hemoglobina este înglobată în eritrocit, după ce dezvoltarea acestuia a atins un anumit nivel. Se crede că hemoglobina este depusă aproape de suprafața hematiei, moleculele fiind de formă cilindrică, strîns legate între ele.

2.1.1.4.1. Aspecte morfologice ale sintezei hemoglobinei

În ultimii ani, o serie de studii remarcabile au elucidat cu ajutorul izotopilor radioactivi toate etapele sintezei hemoglobinei, permițînd să se precizeze rolul poliribozomilor și să se întrevadă existența sistemelor care reglează viteza sintezei de hemoglobină în interiorul eritroblastului și oprirea sintezei cînd celula devine adultă.

Cele mai multe studii s-au făcut pe sisteme α-celulare (Bessis, 1972). Formarea hematiilor funcționale plecînd de la celula-susă are loc cam în 3 zile. Din punct de vedere biochimic, această perioadă aparține noilor proteine, lipoproteine, nucleoproteine, hidrați de carbon, enzime, din care o parte vor servi la multiplicarea și creșterea celulară, iar o alta la sinteza hemoglobinei.

Din punct de vedere morfologic, iau naștere o serie de organite — mitocondrii, corpi Golgi, ribozomi, siderozomi etc. — care vor dispărea odată cu expulsia nucleului. Evoluția nucleară arată că nucleul are un rol foarte redus în metabolismul celular. În această perioadă citoplasma virează de la bazofilie intensă (proeritroblast) la acidofilie (eritroblast oxifil).

Studii de microspectrofotometrie au arătat că acizii nucleici erau foarte abundenți în timpul primelor faze de creștere celulară și că sinteza hemoglobinei este foarte lentă în stadiile terminale. După opinia lui Lajtha (1965) sinteza de hemoglobină în μμg/celulă și oră este următoarea :

Proeritroblast și eritroblast bazofil	0,5
Eritroblast policromatofil I	0,33
Eritroblast policromatofil II	0,3—0,2
Reticulocit	0,2—0,1

Scanned with OKEN Scanner

2.1.1.4.2. Modificările sintezei hemoglobinei

Lipsa de proteine, ca și carența de fier determină o sinteză redusă de hemoglobină — generată de scăderea sintezei de globină și hem — și favorizează apariția anemiei. Deoarece în sinteza hemoglobinei participă mai mulți factori, anemia apărută ca o consecință a sintezei defectuoase de hemoglobină va avea amprenta carenței principale — de fier, protoporfirină sau globină (tabelul 2-VIII).

Tabelul 2—VIII

ANEMII PRIN SINTEZĂ DEFECTUOASĂ DE HEMOGLOBINĂ
(DUPĂ WINTROBE, 1975)

1. *Prin tulburări ale metabolismului fierului*
   - Anemia prin deficit de fier
   - Anemia din infecții și boli cronice
   - Atransferinemia
   - Sindromul Shahidi-Nathan-Diamond
   - Anemiile experimentale (la șoareci și porc)

2. *Prin tulburări în sinteza globinei*
   - Talasemiile
   - Boli datorite prezenței hemoglobinelor anormale

3. *Prin tulburări în metabolismul porfirinelor și în sinteza hemului*
   - Anemii sideroblastice prin :
     - Sinteză defectuoasă de ALA
       - deficit de piridoxină
       - metabolism defectuos al piridoxinei, provocat de medicamente sau toxice
       - activitate defectuoasă de ALA—sintetază
     - Deficit de coproporfirinogenoxidază
     - Deficit de hemsintetază
     - Intoxicații cu plumb
     - Alte cauze necunoscute

Pe lîngă scăderile cantitative ale hemoglobinei, apar și modificări calitative, printre care apariția unor hemoglobine patologice, cu influență considerabilă asupra unor anomalii de formă a eritrocitelor.

2.1.1.5. TIPURILE DE HEMOGLOBINĂ

Pigmentul sanguin uman nu este unitar. Fiecare hematie poate fi încărcată fie cu un singur tip de hemoglobină, fie simultan cu mai multe tipuri. O serie de metode *fizice* (electroforeza pe hîrtie, pe bloc de amidon, în gel-agar, pe poliacrilamidă sau pe acetat de celuloză, cromatografia pe hîrtie cu schimbători de ioni, ultracentrifugarea, spectrofotometria, difracția razelor X), *chimice* (denaturarea alcalină, denaturarea la frig, precipitarea salină fracționată, teste de solubilitate, determinarea conținutului în sulf, a afinității pentru oxigen, a secvenței aminoacizilor

Scanned with OKEN Scanner

din catenele peptidice, natura aminoacizilor terminali) și *imunologice* (detectările cu antihemoglobină) au permis diferențierea unor tipuri de hemoglobine normale și anormale (Wintrobe, 1975). Variabilitatea normală este exprimată de diferențele în succesiunea acizilor aminați din structura primară a monomerilor.

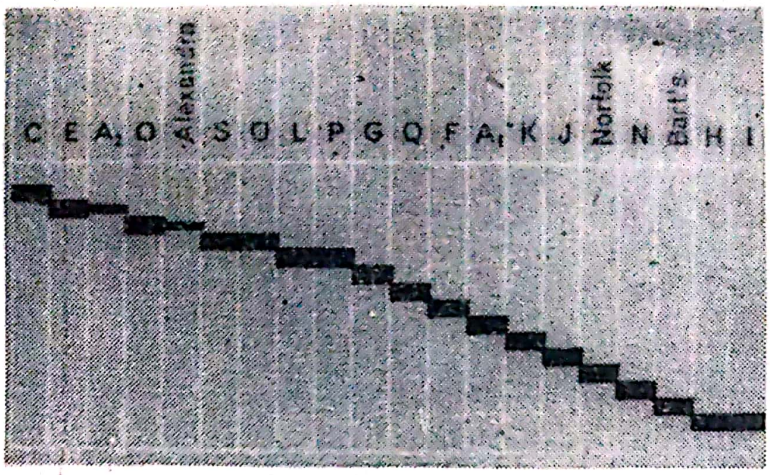


Fig. 2—13. — Viteza de migrare electroforetică a diferitelor varietăți de hemoglobină, la un pH = 8,6—6,8 (după Gouttas, 1964).

Hemoglobinele anormale au proprietăți fizice și chimice deosebite de cele normale (fig. 2-13), proprietăți ce stau la baza așa-numitelor „boli moleculare". Interesul medical pe care-l prezintă aceste hemoglobinopatii a impus un amplu studiu al dereglărilor moleculare care le condiționează.

Hemoglobinele anormale sînt transmise ereditar după modul dominant mendelian. Ele sînt indicate prin litere de alfabet sau nume de orașe și numărul formelor descrise nu încetează să crească. Dar numai primele hemoglobine descoperite interesează pe medic — pentru gravitatea afecțiunilor pe care le condiționează — sau pe antropolog și geograf — pentru frecvența lor la anumite populații. Restul hemoglobinelor descoperite la un individ sau la o familie nu reprezintă decît material de studiu pentru biochimist sau genetician.

2.1.1.5.1. Hemoglobinele normale

Apar în eritrocitele fătului încă de la începutul lunii a IV-a de dezvoltare intrauterină.

Hemoglobina A (hemoglobina adultului) se deosebește de hemoglobina fetală prin denaturarea aproape imediată în mediul alcalin, ca și prin curba electroforetică (fig. 2-14).

Datorită electroforezei pe hîrtie s-au putut descoperi noi varietăți de HbA (fig. 2-15) : fracțiunea A_1 sau majoră predomină cantitativ (96—98%) ; fracțiunea A_2 se găsește în proporție de 1—3,3% ; fracțiunea A_3, al cărei rol patogenic este încă obscur. Ross (1961) considera că fracțiunea A_3 ar fi o formă de îmbătrînire a HbA_1. O ultimă fracțiune relativ

recent descoperită — HbA_4 — pare să reprezinte fie un precursor al Hb_1, fie o hemoglobină independentă.

Din HbA_2 s-a reușit separarea a încă 3 varietăți. În *thalassemia minor*, anemia pernicioasă și la heterozigoții cu Hb Zürich, HbA_2 poate crește la dublu. Cantități mai mici sînt întîlnite la nou-născuți, la bolnavii cu anemie feriprivă sau la persoane cu persistența HbF. În afara utilității diagnostice, creșterea HbA_2 a permis interesante ipoteze patogenice și genetice (Lee, 1964).

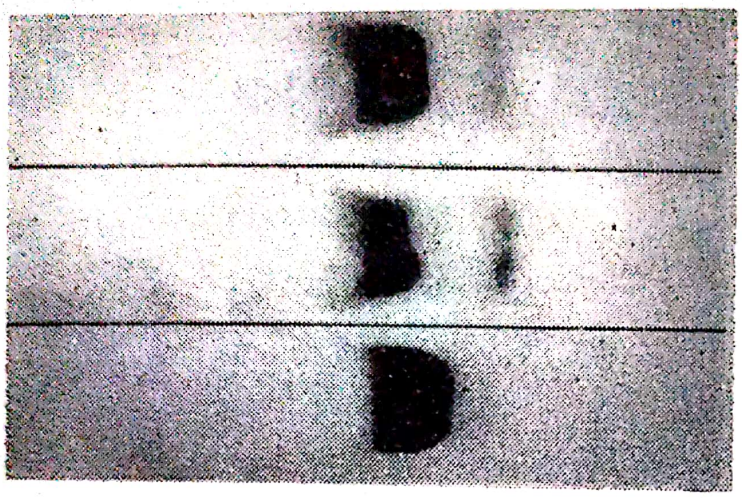


Fig. 2—14. — Diferențierea hemoglobinei A de hemoglobina F cu ajutorul electroforezei pe gel-agar (după Gouttas, 1964).

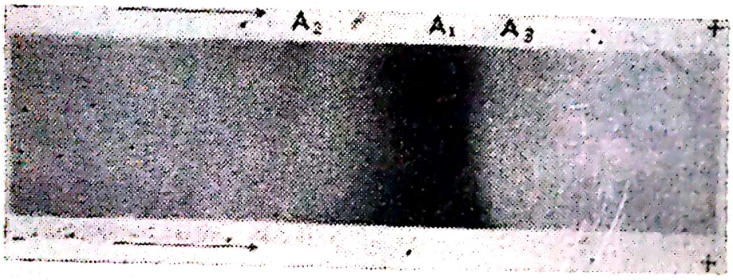


Fig. 2—15. — Separarea celor 3 subfracțiuni ale HbA la un pH = 8,8 (după Gouttas, 1964).

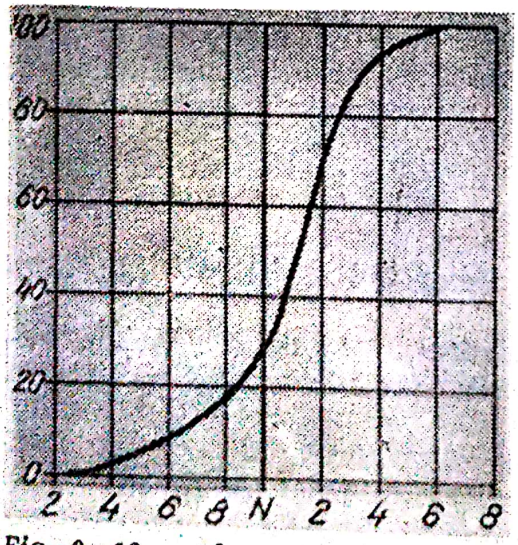


Fig. 2—16. — Înlocuirea HbF prin HbA (după Allison, 1961).

Hemoglobina fetală (HbF). Este caracteristică vieții fetale. Înlocuirea HbF prin hemoglobina normală a adultului începe destul de precoce, încă din stadiul vieții intrauterine. Postnatal, de la 30—50% la naștere, scade după 4 luni la 10% din hemoglobina totală, iar la adult se găsește numai într-o proporție de 0,5—1,5% (fig. 2-16).

Cantități mai mari apar fie fără asociere cu manifestări patologice (tipul „grec“ cu 11—19% HbF, sau la negri cu 20—30%), fie în cursul stadiilor evolutive ale anemiei Biermer, în anemia drepanocitară (10%), în *thalassemia major* (pînă la 90%) și *thalassemia intermedia* (100%) (Wintrobe, 1975). Persistența HbF este caracteristică anemiei Cooley.

Talasemia apare mai frecvent în regiunile mediteraneene. În Africa de Nord și Cipru, 20% din populație suferă de talasemie. Nicolau (1964) consideră că talasemia nu este o boală atît de rară în țara noastră. Cercetarea atentă a unor cazuri de anemie hemo-

Scanned with OKEN Scanner

litică cu etiologie neclarificată poate pune deseori în evidenţă existenţa unei hemoglobinopatii.

HbF se diferenţiază de HbA printr-o rezistenţă mai mare la alcali, solubilitate mai mare şi spectru de absorbţie diferit în ultraviolet.

2.1.1.5.2. Hemoglobinele anormale

Cunoaşterea detaliilor stereochimice ale hemoglobinei a oferit posibilitatea comparaţiei unor simptome clinice cu anomaliile de structură ale hemoglobinei, ca şi interpretarea unor boli congenitale în termeni moleculari şi eventualitatea unor noi metode posibile de tratament.

Hemoglobinele anormale, deosebite din punct de vedere fizic şi chimic de hemoglobina normală a adultului, stau la baza hemopatiilor încadrate în aşa-numitele boli moleculare sau hemoglobinoze. În aceste boli se includ o serie de anemii hemolitice cu forme anormale de eritrocite, în care s-au pus în evidenţă cu ajutorul electroforezei pe hîrtie tipuri anormale de hemoglobine. Cauzele apariţiei hemoglobinelor anormale sînt tulburările moleculare datorite schimbărilor bruşte ale constituenţilor moleculei de globină, prin modificarea secvenţei de aminoacizi. Ca urmare se vor produce perturbări ale coeziunii şi solubilităţii moleculei, ale raporturilor helicoidale ale lanţurilor polipeptidice şi în comportamentul moleculei proteice (Saragea, 1975). Ulterior aceste modificări se vor transmite descendenţilor.

Astfel HbS şi HbC rezultă prin substituirea valinei şi respectiv a lizinei în locul acidului glutamic în lanţul β al HbA. Hemoglobina H întîlnită în talasemie are o structură unică, fiind un tetramer al lanţului β normal (Perutz, 1974).

Anomaliile genetice recunosc patru modalităţi de producere :

1. Prin apariţia unei hemoglobine în care lanţurile α şi β prezintă *substituiri ale unui acid aminat.* Această nouă hemoglobină înlocuieşte parţial sau total hemoglobina A. Tabelul 2-IX arată diferenţele între

Tabelul 2—IX

DIFERENŢE ÎNTRE CÎTEVA HEMOGLOBINE ANORMALE ŞI HbA, PRIN SUBSTITUIRI ALE UNUI ACID AMINAT

Hemoglobina	*Acidul aminat înlocuit în lanţul α*		
	Nr.	HbA	Hb. patologică
I Murayama	16	Lis	Asp
J Oxford	15	Gli	Asp
Shimonoseki	54	Gli	Arg
M Boston	58	His	Tir
M Iwate	87	His	Tir
	Acidul aminat înlocuit în lanţul β		
C	6	Glu	Lis
S	6	Glu	Val
E	26	Glu	Lis
Zürich	63	His	Arg
Abruzzo	21	His	Arg

cîteva hemoglobine patologice și HbA, iar fig. 2-17 prezintă schematic modificările poziției unui aminoacid din catena polipeptidică a fracțiunii proteice a hemoglobinei normale.

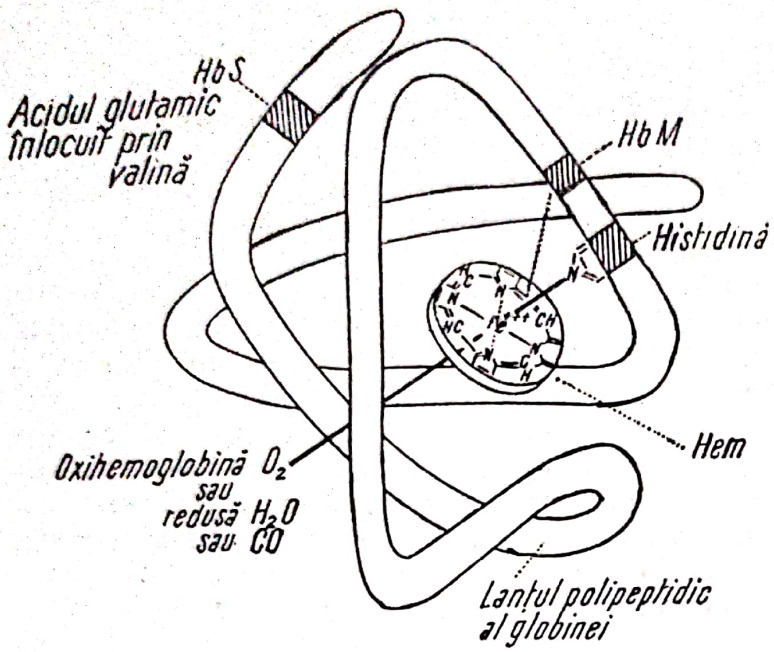


Fig. 2—17. — Schema structurii moleculei de hemoglobină și modificările poziției unui anumit aminoacid din catena polipeptidică a globinei în cîteva anomalii (după Traverse, 1965).

2. Prin *persistența anormală* a unei *hemoglobine normale.*

3. Prin *creșterea* anormală a procentului unei *fracțiuni minore de* HbA_2 *sau* HbA_3.

4. Printr-o *dispoziție anormală* a unor *lanțuri normale,* rezultînd din substituiri multiple, adiții, deleții. O categorie importantă de substituiri privește structura cavității hemului. Hemul este în mod obișnuit strîns legat de aproximativ 60 de atomi de globină, majoritatea aparținînd lanțurilor laterale de hidrați de carbon. Dacă unul dintre aceste lanțuri laterale este înlocuit de altul, apa se infiltrează în cavitate, provocînd pierderea hemului. În lipsa hemului, globina devine instabilă, formînd un precipitat în hematie. Hematia devine rigidă și ușor distructibilă. O astfel de substituire este hemoglobina Hammersmith (Perutz, 1975).

Dacă plecăm de la premisa că organismul uman conține aproximativ un milion de proteine diferite, teoretic fiecare individ ar trebui să aibă mai multe tipuri de mutații proteice. Dar mutațiile nocive ale majorității proteinelor sînt fie letale în stadiul embrionar, fie declanșatoare de boală numai la homozigoți.

Ca expresie clinică, hemoglobinopatiile cuprind două tipuri de anomalii :

a) modificări ce apar pe suprafața moleculară a hemoglobinei, ducînd la relații patologice intermoleculare (de exemplu HbS, HbC) ;

b) modificări în ariile critice ale hemoglobinei, conducînd la alterări intramoleculare, cu perturbarea stabilității moleculei de Hb, însoțite de modificări ale fixării de O_2 și formarea de methemoglobină.

Unele hemoglobine anormale conduc, prin procese de hemoliză, la anemii, iar altele, prin creșterea methemoglobinei, la policitemii.

Prima anomalie genetică hemoglobinică a fost descrisă, în anul 1947, de Hörlein și Weber. Cauza cianozei descrise la membrii unei fa-

Scanned with OKEN Scanner

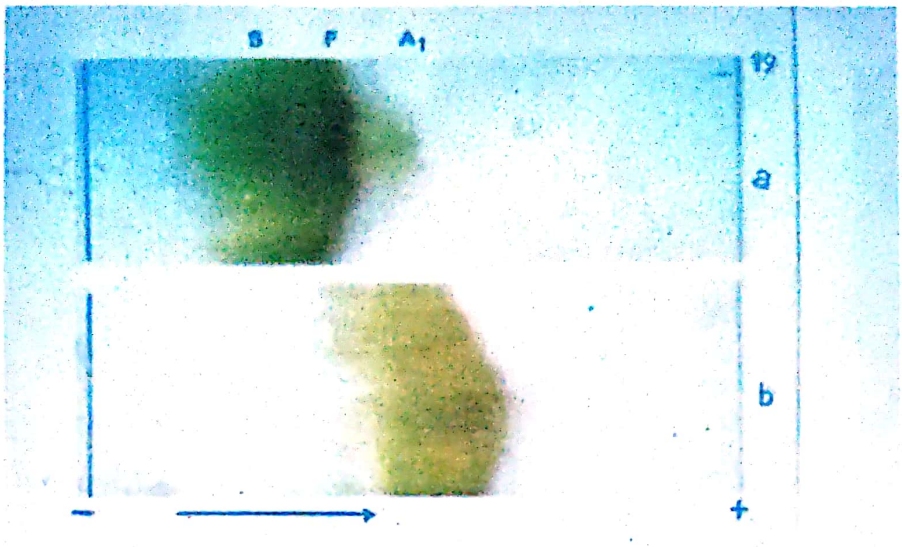


Fig. 2—18. — *a* — diagrama electroforezei pe hîrtie a unei drepanocitoze mixte (HbS, HbF, HbA_1) ; *b* — diagrama electroforezei normale (după Gouttas, 1964).

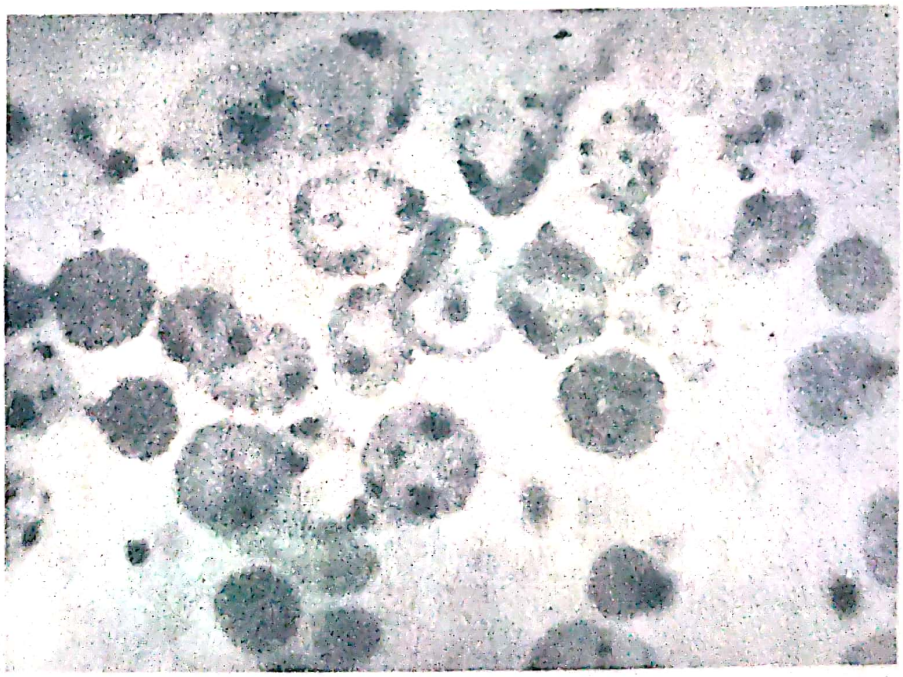


Fig. 2—19 — Incluzii interaeritoricitare tipice în cursul unei homoglobinoze H (după Gouttas, 1964).

Scanned with OKEN Scanner

milii era prezența unei hemoglobine care nu se putea combina cu oxigenul, deoarece cîțiva din atomii de fier erau trivalenți.

Pînă în prezent se cunosc peste 150 de hemoglobine anormale cu caracteristici și denumiri diferite, dar numărul lor real este cu siguranță mult mai mare (Perutz, 1974). Toate clasificările acestor hemoglobine adoptate pînă azi au un caracter provizoriu, alcătuindu-se după diverse criterii ca : absența sau prezența modificărilor mutaționale, numărul de mutații în același lanț, lungimea lanțului polipeptidic mutant, aranjamentele anormale ale tetramerilor polipeptidici și apariția de lanțuri polipeptidice hibride, consecințele clinice induse, răspîndirea în populația globului, cantitatea și tipul de hemoglobină anormală, consecințele asupra configurației, funcției și stabilității moleculei de hemoglobină (Vîlcu, 1977).

Iată pe scurt, cîteva din hemoglobinele patologice.

Hemoglobina S (HbS) apare în proporție de 60% din hemoglobina totală în anemia drepanocitară *(sickle-cell anaemia)* — o boală genetică, caracterizată prin prezența în sînge a unor hematii falciforme. Anomalia de structură a acestei hemoglobine constă în substituirea acidului glutamic din poziția 6 a lanțului β cu valina și formarea unui polimer înalt al hemoglobinei, care conferă hematiei forma de seceră. Hemoglobina S prezintă diferențe electroforetice față de hemoglobina normală (fig. 2—18) și o solubilitate de 100 de ori mai redusă ca la normal, cu cristalizare intraeritrocitară și formare de lactoză.

Hemoglobina C (HbC), apărută prin înlocuirea acidului glutamic în poziția 6 a lanțului β de către lizină, are cea mai redusă mobilitate electroforetică. Determină o hemoliză discretă, iar durata de viață eritrocitară este în medie de 21 de zile (Brumpt, 1965). Anemia este de tip hemolitic moderat, cu prezența de hematii „în țintă". În asociere cu HbS produce o anemie severă. HbC se găsește într-o proporție de 16—18% la locuitorii din nordul Ghanei.

Hemoglobinele D (HbD) sînt tipuri de hemoglobină anormală, puse în evidență mai mult în nordul Americii și Africii. La populația din Vedas (Sri Lanka) și zona muntoasă a Indoneziei se găsește într-o proporție de 50%. Uneori, se asociază cu HbS, provocînd manifestări clinice asemănătoare anemiei drepanocitare (Minnich, 1962).

Hemoglobina E (HbE) are o viteză de migrare electroforetică asemănătoare HbC și o solubilitate identică cu a HbA. Produce, mai frecvent în Asia de sud-est, o anemie hemolitică atipică (Brumpt, 1965). În Indonezia și Birmania frecvența purtătorilor de HbE este de 15%.

Hemoglobina F Texas este o hemoglobină fetală anormală, descoperită în sîngele cordonului ombilical al unor nou-născuți negri. Se datorește unor modificări ale secvențelor de aminoacizi în lanțul γ al hemoglobinei fetale și înlocuirii în acest lanț a lisinei cu glutamilul.

Hemoglobina H (HbH) produce o anemie asemănătoare formei minore de anemie Cooley, dar cu prezența incluziilor intraeritrocitare specifice (fig. 2-19). După părerea lui Rigas (1961) acest tip de anemie ar beneficia de splenectomie. Uneori pot coexista două populații de eritrocite : unele normale conținînd HbA, celelalte cu marcată poikilocitoză și cu HbH (Najman, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

Hemoglobinele M (HbM, HbMe, Hb M) sînt caracterizate prin prezenţa unui acid aminat mutant, situat în vecinătatea buclei unde se inserează hemul. Ele sînt corelate cu formarea methemoglobinelor normale şi cu unele cianoze congenitale.

Hemoglobina Zürich, descrisă în 1960 de Hitzig şi Frick, a fost găsită în anemiile hemolitice severe cu incluzii eritrocitare, apărute după administrarea de sulfamide. Mobilitatea electroforetică a acestei hemoglobine se situează între cea a HbA şi a HbS. Este distrusă de trei ori mai repede decît HbA, iar eritrocitele şi hemolizatele de Hb Zürich au tendinţa de a forma methemoglobină (Boulard, 1966).

Hemoglobina Shimonoseki (HbSh) a fost descrisă, în 1960, în Japonia de către Yamaoka la peste 3 000 de pacienţi. Are o viteză de migrare electroforetică mai redusă decît cea a HbS şi o mobilitate, spectru de absorbţie şi denaturare prin alcali normale. După opinia lui Hanada (1964), această hemoglobină se formează prin substituirea glutaminei de către arginină în primul lanţ polipeptidic al hemoglobinei.

Hemoglobina Hope a fost pusă în evidenţă, în 1965, de către Minnich la negrii din St. Louis. Este caracterizată printr-o anomalie a lanţului β.

De la descoperirea de către Hörlein şi Weber, în anul 1947, a HbM şi pînă în prezent, numărul hemoglobinelor anormale este departe de a se epuiza. Amintesc printre ultimele Hb anormale identificate: Hb Philly, Capetown, Hiroshima, Freiburg, Lepore, Gun-Hill, Bucureşti β-42 (Bratu, 1971), Kansas, Kempsey etc.

2.1.1.6. FUNCŢIILE HEMOGLOBINEI

Funcţiile hemoglobinei se exercită numai atît timp cît se găseşte înăuntrul hematiei. Odată ce hemoglobina părăseşte hematia şi ajunge în mediul plasmatic, ea îşi pierde capacitatea funcţională.

Rolul principal al hemoglobinei este de a fixa reversibil şi de a *transporta oxigenul* de la plămîni la ţesuturi. Această acţiune este posibilă nu numai graţie proteinei ce înconjură fierul, ci şi datorită remarcabilelor proprietăţi pe care le posedă suportul porfirinic.

În fiecare secundă trec prin plămîni 10 g hemoglobină. Fiecare litru de sînge reţine 200 ml oxigen, iar sîngele total, aproape 1 200 ml — cantitate ce se consumă în ţesuturi cam în 5 minute, în stare de repaus. Rolul fierului este esenţial în procesul de fixare reversibilă a oxigenului de către hemoglobină. Fiecare eritrocit conţine 280 milioane de molecule de hemoglobină, cu o greutate totală de 30 γγ hemoglobină (3.10^{-11} g), reprezentînd 34% din conţinutul total al eritrocitului. Molecula de hemoglobină poate fixa 1 mol.O_2 pentru un atom de fier. Fiecare gram de hemoglobină conţine 0,00334 g fier şi poate lega la 100 mm Hg (presiunea parţială a oxigenului în sîngele arterial) 1,34 ml oxigen. Cele 15 g hemoglobină din 100 ml sînge vor fixa 20,5 volume de oxigen, de 70 de ori mai mult decît cantitatea solvită în plasmă. Fiecare hematie poate transporta peste 1 000 milioane molecule de oxigen (Perutz, 1975).

Datorită capacităţii sale de a fixa reversibil oxigenul molecular, hemoglobina menţine în organism o sursă permanentă şi uşor accesibilă de

Scanned with OKEN Scanner

oxigen, necesar tuturor proceselor oxidative aerobe. Curba de fixare a oxigenului este influențată de pH, presiunea CO_2, temperatură, bilanțul electrolitic. Creșterea temperaturii și a numărului de ioni produce o diminuare a afinității pentru oxigen.

Cantitatea totală de oxigen care va ajunge în țesuturi depinde, în primul rînd, de debitul sanguin, de cantitatea de oxigen fixată pe hemoglobină și de relația dintre forma fizică a oxigenului (molecula liberă) și forma chimică (molecula legată) (Robert, 1975). *Eliberarea oxigenului* din hemoglobină *se face sub acțiunea unor factori tisulari și eritrocitari.* În țesuturi, acidul lactic și acidul carbonic — produși terminali ai oxidării nutriționale — eliberează ioni de hidrogen, care diminuă afinitatea hemoglobinei pentru oxigen. În eritrocite, DPG (2,3-difosfogliceratul) — fosfat organic rezultat din glucide, ca răspuns la deficitul de oxigen — induce eliberarea reziduurilor de oxigen legate încă de hemoglobină. Afinitatea hemoglobinei pentru ionii de hidrogen, DPG și CO_2 crește pe măsură ce oxigenul este eliberat (Perutz, 1975).

O diminuare a concentrației de hemoglobină în sînge scade aportul de oxigen la țesuturi. Absența simptomelor clinice importante într-o anemie evidentă hematologic a sugerat existența unui mecanism capabil să compenseze scăderea conținutului în oxigen al sîngelui, mecanism ce se pare că este legat de 2,3-DPG. Mecanismul care duce la o creștere a 2,3-DPG în anemie este necunoscut. Bolnavii cu hemoglobinopatii au importante anomalii de afinitate a hemoglobinei pentru oxigen, care ar putea fi corelate fie cu unele variații de concentrație a 2,3-DPG, fie cu unele modificări ale relației chimice 2,3-DPG — hemoglobină anormală.

Pe lîngă funcția de transportor al oxigenului, hemoglobina mai are un rol important în *reglarea echilibrului acido-bazic* și în *transportul bioxidului de carbon.*

În reglarea echilibrului acido-bazic, oxihemoglobina și hemoglobina redusă acționează fiecare ca un acid slab al unui cuplu-tampon, în care sarea de potasiu a pigmentului are rolul de element complementar :

$$\frac{\text{H oxihemoglobinat}}{\text{oxihemoglobinat de potasiu}} \qquad \frac{\text{H hemoglobinat}}{\text{hemoglobinat de potasiu}}$$

În transportul CO_2, hemoglobina reprezintă proteina legată de o bază și este disociată de acidul carbonic conform ecuației :

$$CO_3H_2 + KHb \rightleftharpoons H\,Hb + KCO_3H$$

Hemoglobinei umane din cord i s-au atribuit *proprietăți antigenice specifice* (Heller, 1962 ; Rachmilewitz, 1976).

Hemoglobina apare deci ca o extraordinară mașină moleculară, atît pe plan mecanic, cît și electronic. Poate fi considerată ca un minuscul ordinator capabil să memorizeze informații și să-și modeleze activitatea în funcție de semnalele prezente în mediul ambiant. Comportarea hemoglobinei a constituit multă vreme unul dintre misterele biochimiei și fiziologiei. Pare surprinzător ca o singură moleculă să fie capabilă să-și schimbe afinitățile chimice în plin ciclu respirator și să răspundă reglării diferiților factori chimici care nu au nici o legătură între ei.

Scanned with OKEN Scanner

Biochimiştii au descoperit, în ultimii ani, că şi funcţiile altor proteine — inclusiv ale unor enzime sau represori genetici — pot fi perturbate de stimuli chimici specifici, după cum comportamentul hemoglobinei este modificat de ionii de oxigen şi hidrogen, şi că aceste răspunsuri joacă un rol fundamental în activitatea chimică a celulei vii.

Monod, Wyman şi Changeux (cit. de Perutz) au propus în 1965, o teorie de fizică generală, pentru a încerca să explice aceste bizare proprietăţi. Ei consideră că aceste proteine ar trebui să fie constituite din mai multe subunităţi aşezate simetric, care ar putea să treacă neîncetat dintr-o stare în alta. Cele două stări — denumite *T* (sub tensiune) şi *R* (în repaus) — ale acestor proteine alosterice au putut fi demonstrate de Monod, utilizînd hemoglobina, care oferă cel mai studiat exemplu chimic. În mare parte aceste aspecte funcţionale ale hemoglobinei au fost confirmate şi de Perutz (1975).

2.1.1.7. CATABOLISMUL HEMOGLOBINEI

Sinteza hemoglobinei apare direct corelată cu distrugerea ei şi, indirect, cu dezagregarea hematiilor. În fiecare secundă se distrug şi se refac 3 milioane de hematii cu un conţinut de 0,1 mg hemoglobină, iar la fiecare 120 de zile se produce o schimbare totală a masei hematiilor şi hemoglobinei.

Catabolismul hemoglobinei are loc prin două feluri de hemoliză : *celulară sau extravasculară* şi *plasmatică sau intravasculară*. Hemoliza celulară se produce prin fagocitoză, predominînd în sinusurile măduvei osoase, ficatului, splinei — şi, după opinia lui Jackson (1974), în toate ţesuturile — sau în curentul circulator prin intermediul monocitelor sau granulocitelor. Hemoliza plasmatică se produce printr-o distrugere masivă şi brutală a hematiilor în circulaţia sanguină — artere, vene sau sinusuri sanguine.

Hemoglobina eliberată în stroma macrofagelor sau granulocitelor va urma o cale metabolică diferită de hemoglobina eliberată direct în plasma circulantă.

Succesiunea *etapelor catabolismului extravascular* al hemoglobinei este următoarea :

1. Desfacerea oxidativă a inelului porfirinic din molecula hemoglobinei şi formarea verdoglobinei, după ce trece printr-un produs intermediar numit formil-biliverdină de Nakajima (1967) şi verdohemocrom de Colleran (1970).

2. Desfacerea fierului — care este ulterior reutilizat pentru hematopoieză — şi formarea de biliverdinglobină.

3. Desfacerea globinei din biliverdinglobină şi formarea bilirubinei, dintr-o mixtură de 4 izomeri de biliverdină (McDonagh, 1970) — biliverdină IXα (65,80% după O'Carra, 1969), β, γ, δ.

Catabolismul intravascular al hemoglobinei. Hemoglobina eliberată în plasmă este asociată rapid unei proteine de fixare — *haptoglobina*. Complexul haptoglobină-hemoglobină pătrunde în celulele parenchimului hepatic înaintea distrugerii hemului (Jackson, 1974) şi, după o serie de etape intermediare, este catabolizat în direcţia bilirubinei. He-

Scanned with OKEN Scanner

moglobina circulantă nelegată de haptoglobină va fi ori eliminată ca atare prin urină (hemoglobinurie), ori descompusă în celulele tubilor renali, cu eliminarea urinară de hemosiderină. Hemosiderinuria apare de obicei numai cînd hemoglobina plasmatică depăşeşte 25 mg/100 ml. Bilirubina plasmatică conţine cel puţin 98% izomeri IX α.

Cea mai mare parte din bilirubina totală (85% după Fevery, 1976) derivă din catabolismul hemoglobinei hematiilor îmbătrînite, restul apărînd din degradarea altor hem-proteine, ca mioglobina sau citocromii. Acţiunea de degradare a hemului în pigment biliar se face, probabil, sub acţiunea unei enzime — *hemoxigenaza* (Tenhunen, 1971; Schachter, 1972). După părerea lui Bonnett (1972), primul stadiu al degradării hemului *in vivo* este o hidroxilare specifică în poziţia α, cu formarea de α-hidroxiferitină. Studii chimice asupra oxoflorinelor şi complexelor lor metalice îl fac pe Kondo (1971) să considere că degradarea hemului în bilirubină *in vivo* ar urma calea indicată în fig. 2—20.

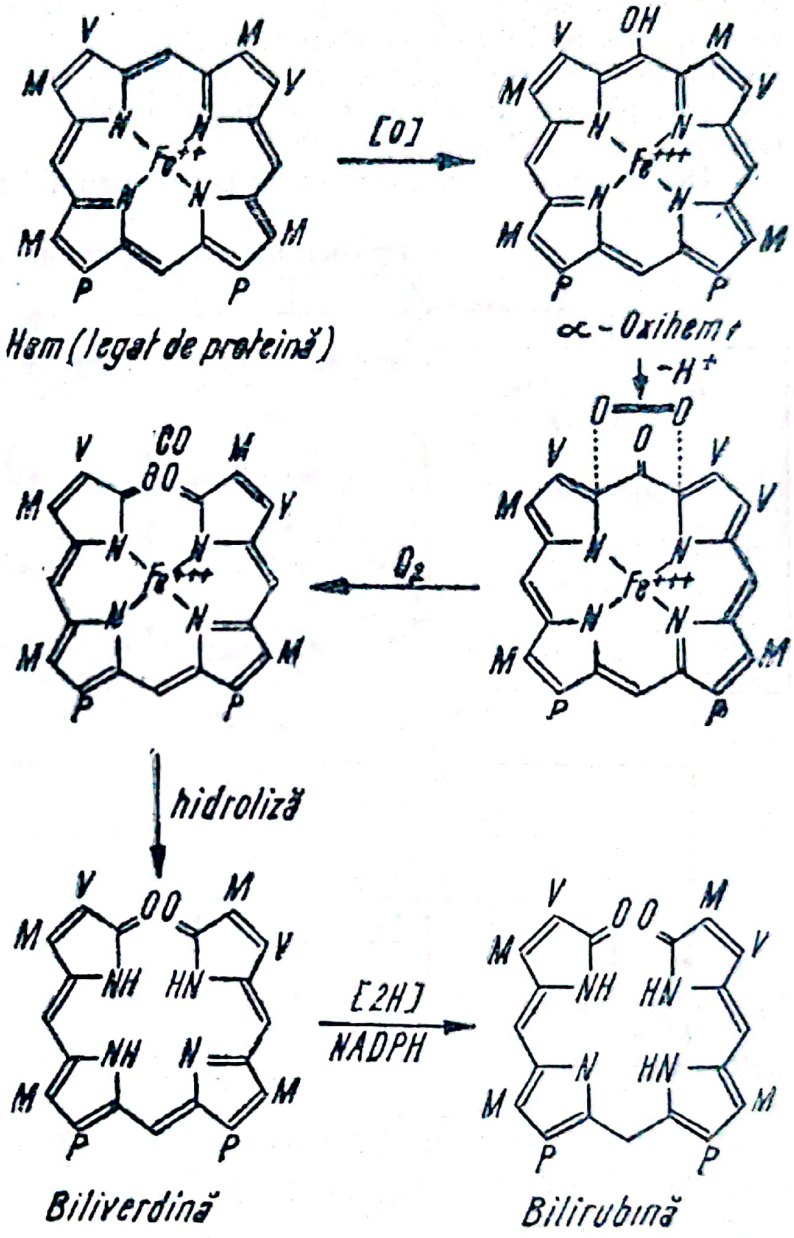


Fig. 2—20. — Degradarea hemului în bilirubină *in vivo* (după Kondo, 1971).

Catabolismul total al hemoglobinei se face în 100—140 de zile, durată ce se suprapune celei de viaţă eritrocitară.

Bilirubina este solubilizată în corp fie prin asociere cu albumina plasmatică, fie prin conjugare cu acid glicuronic sau alţi derivaţi glucidici. Complexul bilirubin-albumină este parţial disociat în celulele parenchimatoase hepatice. Relativ recent, Litwack (1971), Levin (1971), Ketterer (1972) consideră că o proteină din ficat — *ligandina* — are o afi-

Scanned with OKEN Scanner

nitate mult mai mare pentru bilirubină, comparativ cu albumina, şi că ar lua astfel parte la transferul ei în bilă.

Bilirubina conjugată prezentă în bilă este excretată în duoden, unde este hidrolizată, hidrogenată şi dehidrogenată de enzimele bacteriene din intestin. Aproape toată bilirubina este redusă şi relativ un foarte mic procent apare în fecale. Experienţe cu bilirubină marcată ajung la concluzia că bilirubina poate trece din sînge prin mucoasa intestinală şi că această cale excretorie este de mare importanţă cînd conjugarea hepatică este diminuată (Nicholson, 1967).

Degradarea hemoglobinei se poate urmări rezumativ în fig. 2-21.

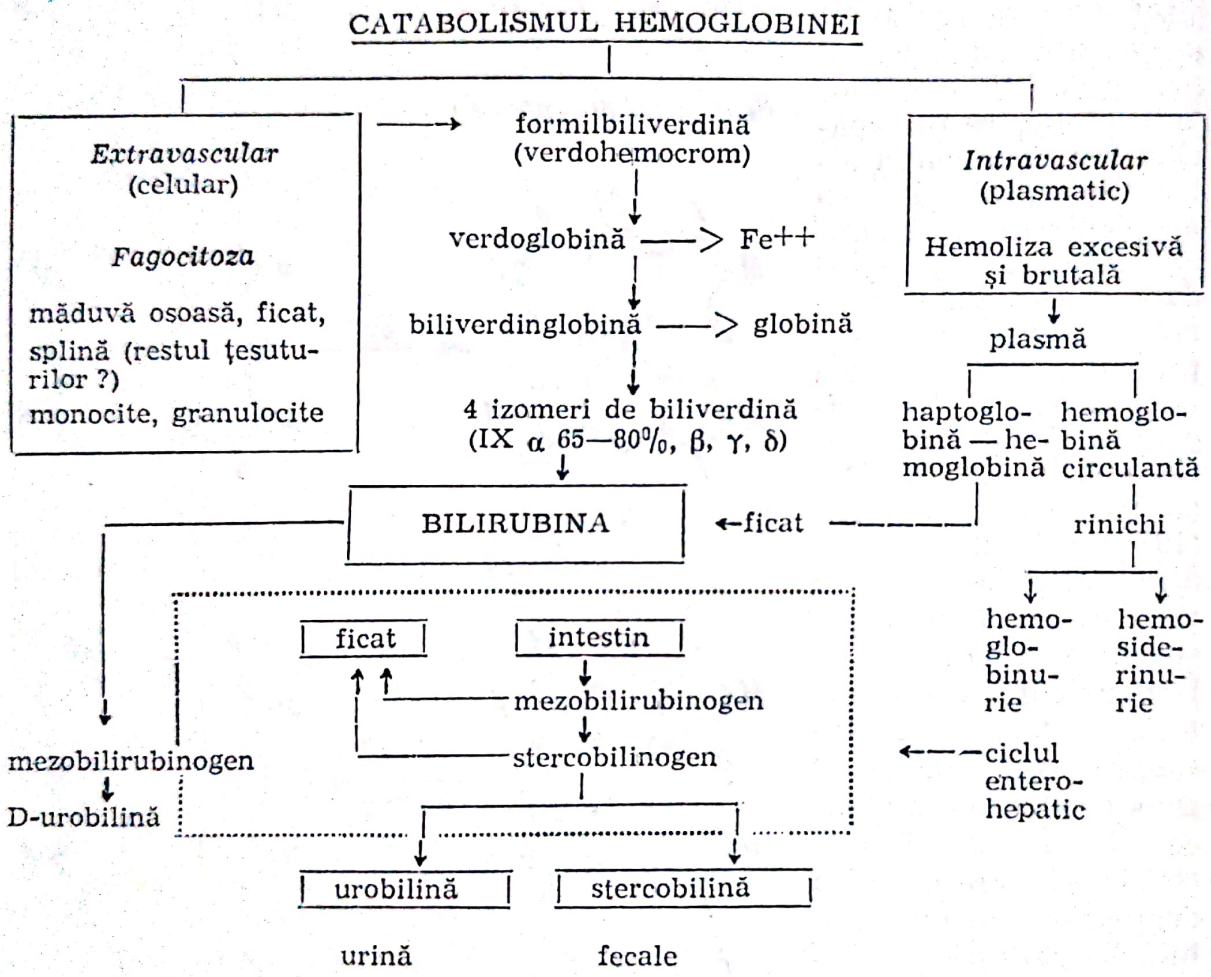


Fig. 2—21. — Catabolismul hemoglobinei.

2.1.2. MIOGLOBINA

2.1.2.1. PROPRIETĂŢI FIZICO-CHIMICE

Muşchii conţin un pigment asemănător hemoglobinei denumit mioglobină şi avînd rolul de depozit de oxigen pentru utilizarea în timpul contracţiei musculare. Este format dintr-o grupare hem şi un lanţ polipeptidic. Interacţiunea hemului cu proteina specifică se sprijină pe cele

Scanned with OKEN Scanner

5 valenţe ale fierului şi legătura suplimentară a porfirinei cu lanţul polipeptidic. Datorită cercetărilor lui Kendrew (1960—1961), se cunosc astăzi detaliile de structură ale proteinei mioglobinei şi situarea în spectru a celor mai mulţi atomi care o compun (fig. 2-22). Molecula de mioglobină conţine puţină apă.

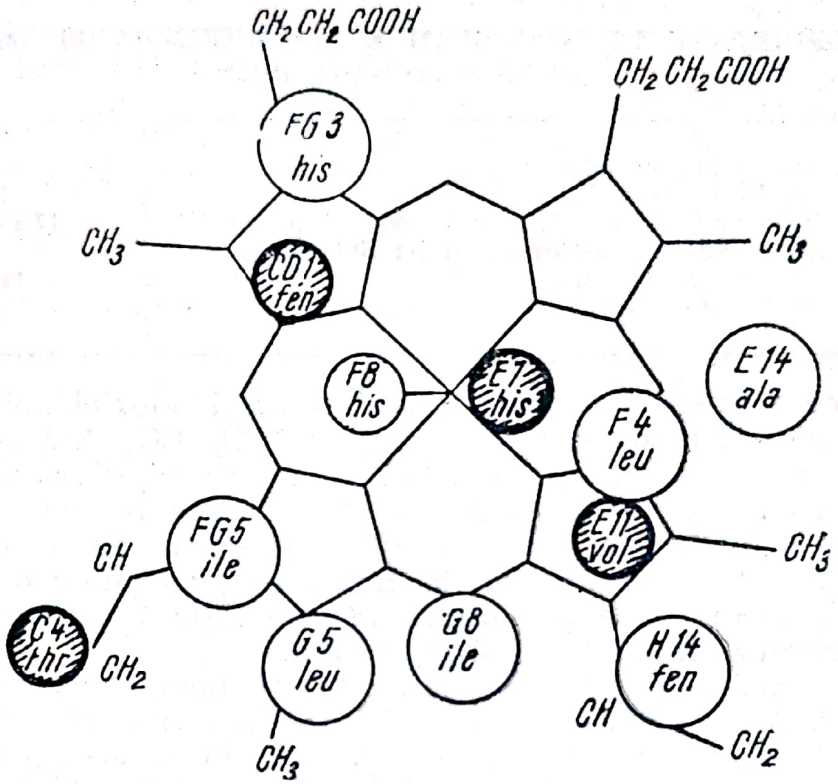


Fig. 2—22. — Structura mioglobinei : cercurile haşurate indică diferitele sedii ale grupului hem (după Williams, 1974).

Cantitatea de mioglobină variază între 150 şi 210 g, reprezentînd în medie 5 mg/g muşchi scheletal sau 0,6% din greutatea totală a muşchilor (25—35 kg). Ca şi celelalte proteine hemice — cu excepţia hemoglobinei —, se găseşte într-o proporţie mult mai redusă la făt, apoi concentraţia ei începe să crească pînă la adolescenţă, paralel cu creşterea în greutate a corpului.

Cantitatea totală de fier din mioglobină este evaluată la 500—700 mg, adică 8—10% din fierul total (Akeson, 1968), sau 0,318—0,335% din greutatea mioglobinei. În muşchi s-a mai pus în evidenţă o fracţiune de 6% fier neheminic, calculat prin diferenţa dintre fierul total şi fierul heminic. O parte din acest fier (60%) este extras cu ajutorul pirofosfatului de sodiu. Lucrările lui Thorell au stabilit, pentru prima dată, că mioglobina se diferenţiază de hemoglobină printr-o constantă de sedimentare — obţinută prin ultracentrifugare — mai redusă decît a hemoglobinei, o fixare mai rapidă a oxigenului şi bioxidului de carbon, dependente însă de pH-ul mediului (Williams, 1974). Fixarea oxigenului se face nu-

Scanned with OKEN Scanner

mai pe fierul bivalent (Fe^2O_2), iar schimbările de absorbție spectrală în legăturile cu oxigenul sînt similare cu ale hemoglobinei monomerice (Bagger, 1971). Mioglobina are o greutate moleculară mai mică (17.450) decît a hemoglobinei (vezi tabelul 2-X). Prin funcția sa, mioglobina se

Tabelul 2—X

PROPRIETĂȚILE FIZICO-CHIMICE ALE MIOGLOBINEI UMANE
(DUPĂ ANTONINI, 1971)

Conținutul în fier (%)	0,318
Conținutul în azot (%)	16,7
Greutate moleculară (prin examene chimice)	17.450
Constante de sedimentare (unități Svedberg)	1,81
Număr de aminoacizi	154
Volum specific parțial	0,743

aseamănă cu pigmentul sanguin. Fierul feros al mioglobinei fixează reversibil o serie de produși gazoși și negazoși : O_2, CO_2, NO, cianide, alcalocianide și compuși azotați aromatici. În interiorul fibrei musculare se comportă ca un rezervor de oxigen, servind la hrănirea mușchiului de la o contracție la alta. Poate să se combine și să se separe de oxigen în mai puțin de 1/100 dintr-o secundă. Eliberarea oxigenului de către mioglobină se face în momentul intrării în contracție a mușchilor, iar stocarea de oxigen se face în timpul repausului.

Fătul și nou-născutul prezintă un tip de mioglobină diferit de cel al adultului. Această mioglobină fetală este înlocuită treptat în primele 6 luni de viață de mioglobina adultului, deci cam în același timp cu perioada de înlocuire a hemoglobinei fetale (Singer, 1955). Proteina mioglobinei fetale diferă de cea a mioglobinei normale printr-o mobilitate electroforetică și o solubilitate în sulfat de amoniu mai reduse. În afara mioglobinei fetale, s-au identificat pînă în prezent mai multe varietăți de mioglobină umană, pentru unele dintre ele stabilindu-se și modificările de secvență în structura primară, comparativ cu mioglobina normală (Williams, 1974).

Cantitatea de mioglobină este mai mare în mușchii cu activitate permanentă, spre exemplu în diafragm după respirații frecvente și ample. În general, orice hiperfuncție musculară determină o creștere a cantității de mioglobină. Rolul mioglobinei în contracțiile musculare apare mai evident în stările patologice. Adinamia anemiilor hiposideremice este determinată de scăderea mioglobinei musculare, iar atrofiile musculare se însoțesc de diminuarea conținutului în mioglobină (Whorton, 1961). În poliomielită scade cantitatea de mioglobină, crescînd însă sideremia atît prin fierul provenit din dezintegrarea mioglobinei, cît și a fracțiunii neheminice musculare. Conținutul în mioglobină al miocardului poate crește pînă la 200% în cursul deficitelor experimentale de cupru.

Mioglobina poate fi detectată prin metode imunologice și în serul sanguin sau urina bolnavilor de infarct miocardic (Kessler, 1975 ; Stone, 1975 ; Kagen, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

2.1.2.2. RELAȚIILE DINTRE STRUCTURA ȘI FUNCȚIA HEMOGLOBINEI ȘI CELE ALE MIOGLOBINEI

Analogii chimice ale structurii hemoglobinei și mioglobinei. În 1959, Perutz reușește să creeze un model tridimensional al moleculei de hemoglobină. Fiecare din cele 4 lanțuri ale hemoglobinei are un aspect care amintește pe cel al lanțului unic de mioglobină, lanțul β părînd absolut identic. Lanțul de mioglobină, a cărui structură atomică a fost pusă la punct de Kendrew (1961), constă dintr-o succesiune de segmente helicoidale, separate prin unghiuri și zone neregulate, cu gruparea hem învelită într-o cută a lanțului de aminoacizi și cu atomul de fier legat de un atom de azot al histidinei. Cum descoperirile ulterioare au arătat că lanțurile α și β au o structură foarte asemănătoare, ar părea logic să se creadă că compoziția chimică a hemoglobinei este și ea asemănătoare cu cea a mioglobinei (Ionescu, 1964).

De altfel și modelul structural al acestor pigmenți feruginoși, studiați de Kendrew prin calcule electronice furnizate de peste 10 000 de puncte de difracție, este asemănător. Acest model reprezintă o imagine fundamentală a naturii, comună probabil hemoglobinelor și mioglobinelor tuturor vertebratelor.

Persistența mioglobinei fetale. Demonstrarea maturării biologice a mioglobinei, constînd în transformarea mioglobinei fetale în mioglobina adultului, a stimulat diferite speculații, care pun miopatiile primare pe seama unui defect de conversiune a mioglobinei fetale, cu persistența acestui tip de mioglobină, similar cu persistența hemoglobinei fetale în talasemii. Comunicările prezentate de Perkoff (1964) și Benoit (1964) arată că la bolnavii cu atrofii musculare sau dermatomiozită cu mioglobinurii, se pune în evidență prezența unui procent de mioglobină fetală în mușchi sau urină. Examenele histopatologice pe mușchi (colorație cu PAS) arată un abundent material PAS-pozitiv, sugerînd prezența în exces a glicogenului muscular.

Se pare că persistența mioglobinei fetale în anumite hemopatii s-ar datora unui defect enzimatic genetic de maturare a proteinei (Motulsky, 1962). Prezența în continuare a mioglobinei fetale are ca urmare transferul insuficient și utilizarea defectuoasă a oxigenului în metabolismul muscular. Persistența mioglobinei fetale și eliminarea ei prin urină constituie una dintre cauzele mioglobinuriei idiopatice.

2.1.3. HEMENZIMELE

Hemenzimele (hemine celulare, hemproteine, catalizatori celulari feruginoși, enzime feruginoase) formează grupul comun al fierului tisular. Acest grup cuprinde o serie de enzime, cele mai bine studiate fiind citocromii, citocromoxidaza, catalaza și peroxidazele. Ca și vitaminele sau hormonii, ele au rol de biocatalizatori, cu loc de acțiune în dinamica respirației celulare și în reacțiile biochimice care furnizează energia necesară multiplelor funcții ale celulei vii. Această *energie* ia naștere în urma formării de *apă* din *hidrogenul* provenit, mai ales, din glucidele și lipidele din hrană și *oxigenul* transportat de hemoglobină — ambele activate de fermenții feruginoși.

Scanned with OKEN Scanner

Activarea oxigenului se face prin oxidarea și reducerea alternativă a citocromoxidazei și citocromilor a, b, c. Citocromul b oxidat în contact cu acidul succinic — transportorul hidrogenului alimentar — este redus ultimul. Activarea hidrogenului de un compus feruginos se cunoaște numai din 1961, cînd s-a putut stabili că succindehidrogenaza este o flavoproteină ce conține în fiecare moleculă patru atomi de fier.

Progresele recente înregistrate în enzimologie au arătat că fermenții feruginoși, deși se găsesc într-o cantitate extrem de mică, pot efectua schimburi respiratorii considerabile, datorită proprietăților lor de oxido-reducere rapidă.

Datorită rolului de transfer de electroni, aceste enzime nu se dezintegrează niciodată. Totuși, contrar unor opinii admise pînă recent, citocromii și catalaza pot prezenta, în carențele de fier, reduceri cantitative imense în mușchii scheletali, mucoasa intestinală, creier, miocard, ficat și rinichi (MacDougall, 1972 ; Dallman, 1965 ; idem, 1974). Catalizatorii celulari feruginoși se găsesc în toate țesuturile vegetale și animale, cantitatea lor fiind în directă legătură cu activitatea tisulară. Proprietățile lor fizico-chimice au fost precizate datorită, în special, studiilor lui Keilin (1925), Warburg (1925), Thorell (1947), Beutler (1957), Jacobs (1961—1974), Dallman (1965—1976, Neilands (1974).

2.1.3.1. CITOCROMII

În 1884, McMunn observă spectroscopic că în țesuturile mamiferelor există o substanță cu benzi de absorbție la 605, 560, 550 și 520—530 nm. El numește această substanță histohematină sau miohematină, fiind convins că diferă de hemoglobină sau mioglobină. Hoppe-Seyler (1890) ignoră cercetările lui Munn, susținînd că histohematina sau miohematina nu este altceva decît un derivat de hemoglobină.

De abia peste 35 de ani, Keilin (1925) dovedește că produsul descoperit de McMunn era un nou pigment, în relație intimă cu respirația celulară, pe care-l denumește citocrom. Peste 40 de ani, el definește citocromii ca proteine celulare hemocromogene, cu rol în reacțiile de transfer electronic (Keilin, 1966). Tot Keilin arată că noul pigment există nu numai în țesuturile animale, ci și în microorganisme aerobe, drojdia de bere și în plante, iar cele patru benzi de absorbție observate de McMunn în țesuturile animale erau atribuite mai multor pigmenți. Astăzi citocromii sînt izolați din diferite tipuri de microorganisme, inclusiv cele anaerobe. Mulți dintre ei sînt bine definiți, deși funcțiile lor încă nu sînt complet elucidate (Kamen, 1971).

Grupul prostetic al citocromilor la vertebrate și om este *hemul*. Hemul a pentru citocromul a și a_3, protohemul pentru citocromul b și P-450 și hemul c pentru citocromii c și c_1 (Nichols, 1974).

Formulele structurale ale celor 3 tipuri de hem sînt reprezentate în fig. 2—23, 2—24 și 2—25 (Caughley, 1971) :

În afara fierului, citocromii a și a_3 sînt asociați cu atomi de cupru, iar o parte din citocromul b, cu o proteină hemică legată de molibden. Citocromii a și a_3 sînt de asemenea componenți ai citocrom-c-oxidazei, citocromii b_3 și P-450 sînt implicați în reacțiile de hidroxilare din micro-

Scanned with OKEN Scanner

zomi. Procentul de citocromi a și a_3 poate fi diferit atît între ei, cît și față de alți citocromi, deși compoziția internă a sistemului oxidazei rămîne neschimbată în toate cazurile.

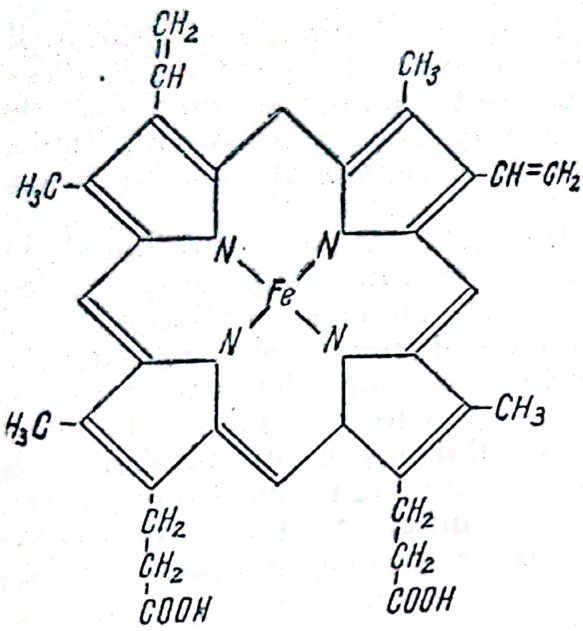


Fig. 2—23. — Protohemul.

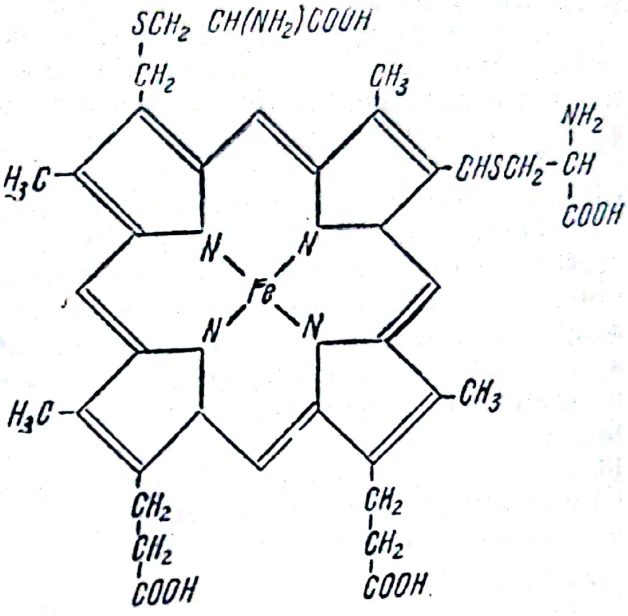


Fig. 2—24. — Hemul c.

Raportul între citocromii a și a_3 este de 1/1 (Van Buuren, 1972). Se pare de altfel, că citocromii a și a_3, împreună cu atomii de cupru formează un complex — complexul IV sau citocromul aa_3. Același raport există între citocromul c și aa_3, în mitocondriile ficatului, inimii sau mușchilor scheletali. Raportul scade la 0,5 între citocromii c_1 și c și între citocromii c (c_1) și b.

Citocromii membranei mitocondriale pot fi separați fizic și funcțional în 4 sisteme :

1. complexul II sau succinat—COO—reductaza, în compoziția căruia intră un singur citocrom b — citocromul b_8 (Davis, 1972). Citocromul b_8 este un component al multor membrane, fiind prezent și în matricea hematiilor. În hematii catalizează reducerea methemoglobinei, iar în reticulul endoplasmatic furnizează energia pentru sinteza proteinei (Dallman, 1974) ;

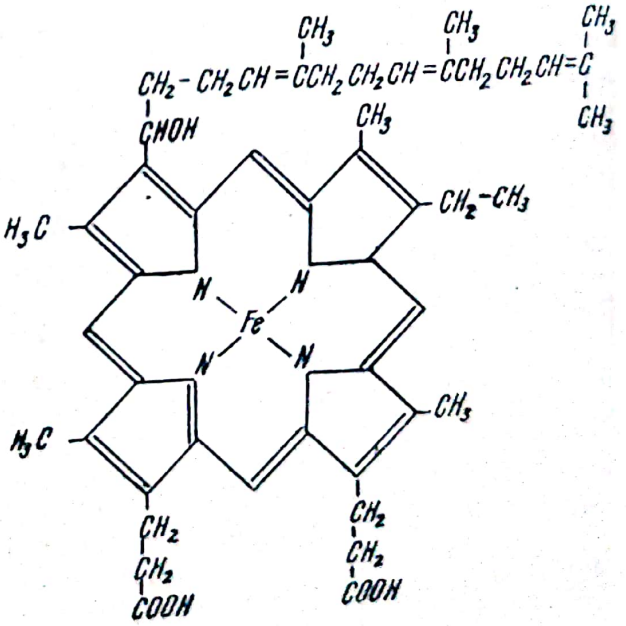


Fig. 2—25. — Hemul a.

2. complexul III sau q.cit.c-reductaza cu doi citocromi b (b_K și b_T) și citocromul c_1, care joacă un important rol în lanțul respirator ;

3. citocromul c solubil, cu rol de legătură între complexe (Margoliash, 1972). Toți citocromii c sînt similari din punct de vedere chimic și identici enzimatic ;

4. complexul IV sau citocrom-c-oxidaza, cu rol funcțional chiar mai important decît sistemul b-c_1. Conține patru centri de acceptori de electroni din care 2 pentru fier și 2 pentru cupru — toți potențial reductibili de către citocromul c și de oxidare cu oxigenul molecular (Greenwood, 1967).

Complexul I sau segmentul NADH-dehidrogenază al lanțului respirator nu conține citocromi, ci numai fier neheminic.

Sinteza citocromilor poate fi influențată chimic și hormonal. O creștere a citocromului P-450 microzomal apare după tratamentul cu fenobarbital (Lu, 1976). Androgenii par să aibă un efect inhibitor direct asupra hidroxilazelor mitocondriale adrenale și efecte de lungă durată asupra citocromilor aa_3 și P-450. Experimental, administrarea metilandrostendiolului — un androgen anabolic — sau a testosteronului, la șobolan, produce o creștere a valorilor citocromului aa_3 în mitocondriile suprarenalelor și o reducere la jumătate a citocromului P-450 (Colby, 1971). Cîteva comunicări raportează creșterea citocromilor sau a activității celulare respiratorii în timpul perioadei imediate postnatale (Levy, 1970 ; Hallman, 1971).

2.1.3.1.1. Citocromul c

Citocromul c conține o cantitate procentuală de fier mai mare decît hemoglobina sau mioglobina (43%). Greutatea moleculară este de 12 000. Aproximativ 30% din azotul total al citocromului c este reprezentat de lizină, unul dintre aminoacizii esențiali. Experiențe cu acid δ-aminolevulinic marcat și arginină arată că durata de viață a citocromului c în ficat pare să fie de 6 zile, asemănătoare cu cea a citocromilor b și aa_3.

Sinteza citocromului c are loc în microzomi. Ea a putut fi confirmată *in vitro* prin transferul de proteine marcate din microzomi în mitocondrii — evidențiat prin insuficiența mitocondriilor izolate de a încorpora aminoacidul marcat în citocromul c, o mai mare încorporare de ^{59}Fe în citocromul c microzomal decît în citocromul c mitocondrial (Kadenbach, 1968) — și *in vivo* prin experimentări la șobolani injectați cu ALA (Davidian, 1969). Toate aceste experiențe au arătat că apoproteina citocromului c este sintetizată în reticulul endoplasmatic și legată de hem în microzomi (Gonzales-Cadavid, 1971). Se pare că nu există nici un obstacol în trecerea hemului în microzomi (Druyan, 1972).

Funcția catalitică a citocromului c — esențială în producerea oxidativă a energiei celulare în formarea ATP — și superioară hemoglobinei și mioglobinei — este asigurată de stabilitatea moleculei, determinată de legătura puternică între nucleul porfirinic + fier și proteină și de oscilarea atomului de fier din molecula citocromului între valențele 2 și 3. La a 2-a valență, citocromul c poate lega oxigenul, producînd 5 forme ferice, diferite din punctele de vedere spectroscopic și chimic. Citocromul servește drept intermediar în transferul oxigenului eliberat de hemoglo-

Scanned with OKEN Scanner

bină la substanţele oxidabile din celulele ţesuturilor. Pentru a lega oxigenul, el are nevoie de oxidaza tisulară, iar pentru reducere, de prezenţa dehidrogenazelor. Enzima capabilă să reoxideze citocromul c este citocromoxidaza. În timpul reducerii, fierul din molecula citocromului trece de la forma ferică-oxidată la forma feroasă-redusă, cedînd hidrogenul, oxigenului molecular. Ulterior, citocromul redus este oxidat în citocromoxidază.

În partea finală a lanţului de reacţii al respiraţiei celulare, Warburg (1955) a găsit la foarte multe tumori un conţinut scăzut în citocrom c şi citocromoxidază. De la această constatare au plecat o serie de încercări de terapie a cancerului cu citocrom, al căror entuziasm a scăzut cu timpul.

2.1.3.1.2. Citocromoxidaza

Descoperită de Warburg, este enzima care catalizează oxidoreducerea citocromului c. Despre natura chimică a citocromoxidazei se ştie că este o heminproteidă compusă dintr-o porfirină cu fier ca grupare prostetică şi o proteină. Argumentele care l-au determinat pe Warburg să atribuie citocromoxidazei structura unei hemine sînt inhibarea acestei enzime de către cianuri, sulfuri (existenţa fierului) şi CO, la întuneric, şi regenerarea ei în prezenţa luminii (prezenţa unei grupări heminice).

Detaliile de structură ale hemului citocromoxidazei nu sînt cunoscute, însă o serie de analize spectrale sugerează diferenţe structurale posibile ale diferitelor citocromoxidaze. De asemenea, nu se cunosc date asupra naturii proteinei legate de hemul acestei enzime. Greutatea moleculară calculată de Warburg este de 75 000. În timpul respiraţiei celulare, citocromoxidaza legată de molecula citocromului uşurează oxidarea permanentă a ultimei enzime. În felul acesta, citocromoxidaza face posibilă regenerarea citocromului oxidat. Cercetările lui Dallman (1965) au arătat că cea mai mare activitate citocromoxidazică apare în celulele mucoase ale vilozităţilor intestinale (fig. 2-26).

Activitatea citocromoxidazei este scăzută în ficat şi inimă, în cursul deficitelor experimentale de cupru sau după administrarea experimentală a unor doze mari de molibden (Underwood, 1971).

Fig. 2—26. — Distribuţia activităţii citocromoxidazei în jejunul de şobolan normal: cea mai mare activitate apare în celulele mucoase ale vilozităţilor (după Dallman, 1965).

Scanned with OKEN Scanner

2.1.3.1.3. Citocromul P-450

Hemproteină descoperită în 1958 de Klingenberg și localizată în membranele microzomale ale ficatului, citocromul P-450 este implicat în degradarea oxidativă — în prezența fosfolipidelor și NAPDH-citocrom c reductazei — a multor medicamente, steroizi și cataboliți endogeni (Lu, 1976).

Experimental, administrarea de plumb în alimentația animalelor poate produce o scădere a concentrației citocromului P-450 în ficat (Rhyne, 1971). O creștere a citocromului P-450 microzomal apare după tratamentul cu fenobarbital.

Durata de viață a acestei hemproteine este de 8 ore, mult mai redusă decît a celorlalți citocromi.

2.1.3.1.4. Importanța citocromilor în respirația celulară

Datorită calităților citocromilor de a fi ușor oxidați de oxigenul din sînge și reduși de reductorii celulari, ei înlesnesc schimburile gazoase și, respectiv, activitatea respiratorie celulară. Conținutul în citocromi al țesuturilor este apreciat prin cantitatea de oxigen consumată, această cantitate crescînd paralel cu activitatea lor metabolică. Astfel miocardul ventricular stîng conține o cantitate de citocromi mai mare decît cel ventricular drept sau atrial, miocardul hipertensivilor mai mult decît cel al normotensivilor, miocardul tinerilor (4,24 mg%) mai mult decît al copiilor (2 mg%) sau al bătrînilor (3,5 mg%), miocardul mai mult de 3 ori decît mușchii scheletali, diafragmul mai mult decît mușchii abdominali, la bărbați mai mult decît la femei sau copii (Hemmeler, 1959).

Importanța citocromilor în respirația celulară a putut fi dovedită și prin studiile asupra intoxicațiilor cu oxid de carbon, cianuri, sulfuri, care inhibă oxidarea citocromului prin intoxicarea oxidazelor, ca și a efectelor deprimante ale anesteziceior asupra dehidrogenazelor, cu împiedicarea reducerii citocromului ; și într-o situație, și în cealaltă apar modificări brutale în metabolismul celular al oxigenului. În intoxicațiile cu CO apar tulburări legate atît de blocarea parțială a hemoglobinei, cît și de blocarea citocromilor. Plecînd de la aceste considerente s-a propus și s-a încercat tratamentul cu citocrom în intoxicațiile cu CO, unii autori părînd optimiști, cu deosebire în tratamentul comei prin CO.

În cazul otrăvirii prin cianuri, forma ferică a citocromoxidazei din țesuturi se combină cu toxicul, iar oxidaza este imobilizată și nu mai acționează ca transportor de electroni.

2.1.3.2. CATALAZA ȘI PEROXIDAZELE

Acestea sînt enzime care transformă apa oxigenată — produs toxic ce ia naștere în celule ca rezultat al activității unor flavoproteine — în apă și oxigen molecular. Catalaza este de fapt o H_2O_2-oxidoreductază (Bratu, 1971). Eliberarea de oxigen este operată direct de catalază, în timp ce peroxidazele acționează prin intermediul unui acceptor de oxigen. În peroxidaze, oxigenul este probabil legat sub forma Fe^3O_2 (Williams, 1974).

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea peroxidazică slabă a pigmentului sanguin poate crește prin combinarea hemoglobinei cu haptoglobina — o proteină plasmatică izolată de Polonovski. Prin transformarea peroxidului de hidrogen, catalaza și peroxidazele au un rol protector pentru celule și, respectiv, hematii, împiedicînd distrugerea oxidativă a hemoglobinei.

Ambele enzime conțin o grupare prostetică de porfirină și fier, asemănătoare mult cu gruparea corespunzătoare de hemoglobină. Fiecare moleculă de peroxidază are cîte un atom de fier. Conținutul în fier al peroxidazelor este de 0,127% (Thorell), iar greutatea moleculară, de 44 000. Există totuși diferențe în ceea ce privesc proprietățile fizico-chimice între tipurile de peroxidaze, varietatea „bazică" a peroxidazei (P_7) reacționînd mult mai rapid cu proteina de legătură decît varietatea „acidă" (P_1). Aceeași diferență apare și în viteza de captare a oxigenului (Williams, 1974).

Molecula catalazei conține 4 atomi de fier trivalent, conținutul în fier este de 0,1%, iar greutatea moleculară este de 240 000.

După cercetările lui Thorell rezultă că între catalază și peroxidaze nu există decît o singură diferență funcțională, și anume că descompunerea oricărei cantități de apă oxigenată produsă în exces de țesuturi se face numai de către catalază.

Peroxidazele sînt larg răspîndite atît la animale, cît și la vegetale. La plante se găsesc peste zece varietăți de peroxidaze, toate conținînd protohem (Williams, 1974). La mamifere și om, catalaza se întîlnește în toate celulele. În ficat catalaza este localizată în mici organite subcelulare, numite peroxizomi. La om, eritrocitele conțin diverse varietăți de catalază aflată în stare liberă. În cantitate crescută se găsește în reticulocite, scăzînd pe măsura îmbătrînirii eritrocitului. Absența sau diminuarea catalazei se întîlnesc în acatalazie — boală caracterizată prin leziuni necrotice ale gurii (Takahara, 1968).

Peroxidazele se găsesc numai în granulocite (mieloperoxidaza) și lapte. În hematii se găsește glutationperoxidaza, al cărei conținut în fier nu este încă bine stabilit. În sînge, reacția peroxidazelor apare pozitivă în elementele celulare ale seriei mieloice și negativă în seria limfoidă.

Creșterea catalazelor a fost semnalată în cursul hipoxiilor de altitudine, ceea ce sugerează rolul lor în captarea și transportul oxigenului în hipoxiile tranzitorii. Scăderea activității catalazei hepatice a fost semnalată în cursul deficitelor experimentale de cupru, iar scăderea activității catalazice a hematiilor, în deficitul de fier (MacDougal, 1972).

Triptofanpirolaza este o enzimă foarte apropiată peroxidazelor. Este o hem-proteină legată printr-o histidină de fierul trivalent. Acțiunea pare să fie asemănătoare peroxidazelor de tip P_7.

Clorperoxidaza este tot o peroxidază cu proprietăți catalitice diferite, asemănătoare complexelor hemice ale citocromului P-450 (Thomas, 1970).

2.1.3.3. RELAȚIILE DINTRE HEMOGLOBINĂ ȘI HEMENZIME

Schimbările de concentrație ale hemoglobinei și ale celorlalte proteine hemice sînt dependente de cantitățile de fier din organism. Scăderea canti-

Scanned with OKEN Scanner

tăţii de fier apărute în cursul unor etape ale vieţii aduce o modificare în concentraţia compuşilor hemici (fig. 2-27).

Cu excepţia hemoglobinei, toate celelalte hem-proteine sînt prezente în cantităţi reduse în timpul dezvoltării intrauterine, cresc la adult şi des-

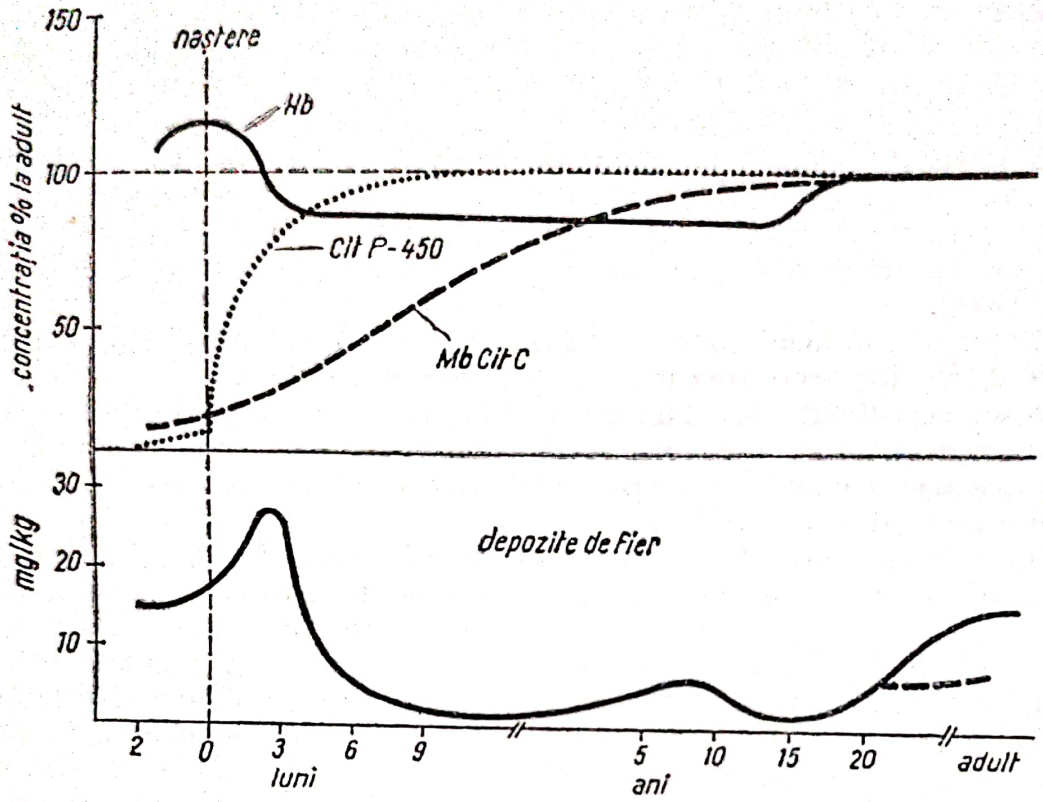


Fig. 2—27. — Reprezentare schematică a modificărilor concentraţiei compuşilor de fier, în funcţie de vîrstă: concentraţia de hemoglobină (*Hb*) este crescută la nou-născut; scade în prima copilărie şi ajunge la valorile adultului spre adolescenţă; citocromul P—450 (*Cit P—450*) hepatic este foarte scăzut în primele săptămîni de viaţă; concentraţia mioglobinei (*Mb*) şi a citocromului c (*Cit c*) creşte în funcţie de maturaţia funcţională tisulară (după Dallman, 1974).

cresc odată cu vîrsta. Longevitatea proteinelor hemice este în general similară cu durata de viaţă a celulei sau structurii subcelulare al cărui component este. De exemplu, hemoglobina şi catalaza eritrocitară au o durată de viaţă de 130 de zile, citocromii mitocondriali sînt degradaţi în acelaşi ritm cu ADN-ul mitocondrial sau cu proteina totală mitocondrială (aproximativ 6 zile în ficat), citocromii microzomali în ficat au o durată de viaţă de 2 zile, asemănătoare ritmului de înlocuire al reticulului endoplasmic (Dallman, 1974).

Datele spectrofotometrice arată că în hemoglobină, mioglobină şi peroxidaze există aceleaşi legături pentru fier, imidazol şi apă. Între activitatea chimică a hemoglobinei şi cea a enzimelor conţinătoare de fier este firesc deci să existe numeroase analogii. Din această cauză aceste enzime pot suferi modificări de structură în contact cu substanţele pe care le catalizează, asemănătoare cu aranjamentele intramoleculare ale lanţurilor α şi β ale hemoglobinei în timpul fixărilor reversibile de oxigen (Williams,

Scanned with OKEN Scanner

1974). În cursul absorbției oxigenului de către hemoglobină, se produce o modificare a structurii cuaternare, cu transformarea hemoglobinei din forma R în forma T (Perutz, 1974). Apare deci posibilă existența unor forme reactive și inactive de enzime. Trecerea dintr-o formă în alta s-ar însoți de modificări structurale și s-ar face după nevoile organismului. Aceste modificări de structură nu au putut fi demonstrate încă în mod sigur, datorită dimensiunilor moleculelor enzimatice, care face imposibilă analiza lor cu raze X.

2.1.3.4. HEMENZIMELE ȘI CARENȚA ALIMENTARĂ DE FIER

Pînă nu demult, se considera că singura hem-proteină afectată de carențele marțiale era hemoglobina. Experiențele pe animale și cercetările la oameni au arătat însă că atît mioglobina, cît și citocromii și catalaza pot prezenta reduceri însemnate ale concentrației lor (Salmon, 1962 ; Dallman, 1974). Procentul reducerilor nu este egal pentru toate organele, cele mai pronunțate scăderi aparînd pentru mioglobină și citocromul c în mușchii scheletali și mucoasa intestinală. Creierul, ficatul, rinichii și miocardul sînt mai puțin afectate de această scădere.

Tratamentul carențelor de fier a arătat, la șoareci, că refacerea cantitativă a citocromului c și mioglobinei este paralelă cu creșterea concentrației de hemoglobină (Salmon, 1962). Citocromul c din mucoasa intestinală revine la normal după două zile de la suplimentarea orală de fier, în timp ce corecția anemiei se face cu 6 zile mai tîrziu. Deficitul în citocrom c și mioglobină din mușchii scheletali persistă chiar după revenirea

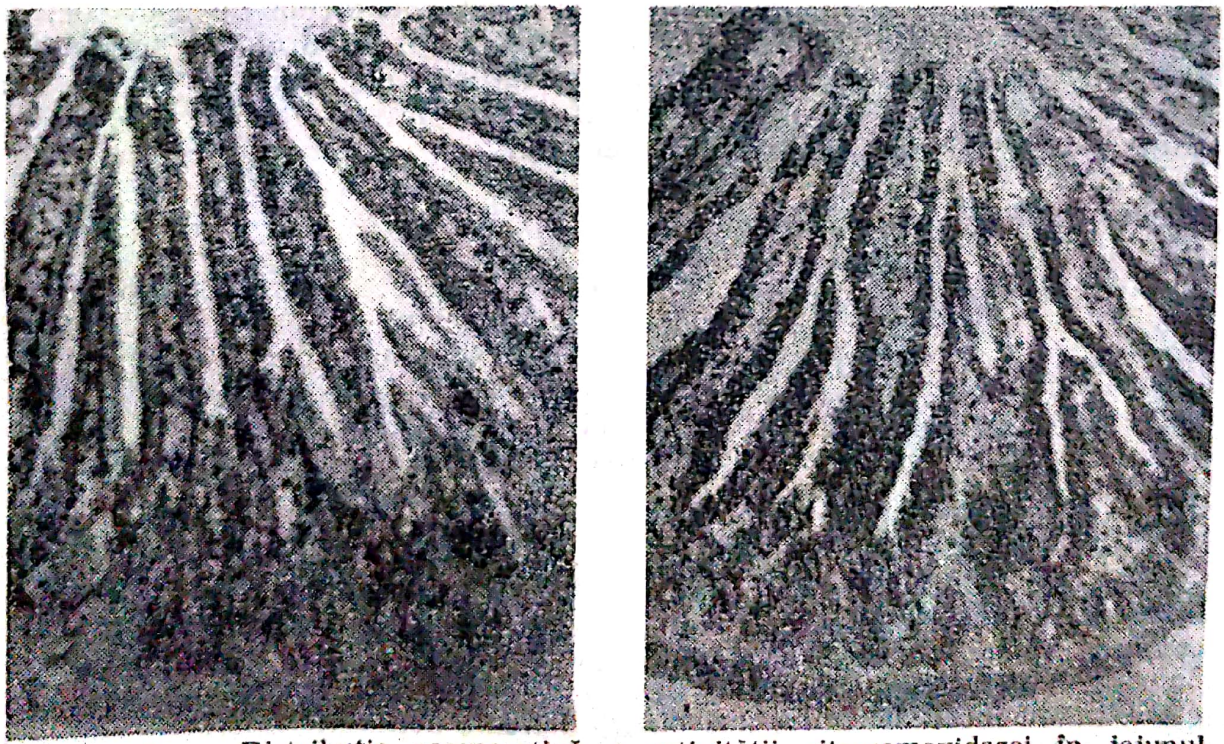


Fig. 2—28. — Distribuția comparativă a activității citocromoxidazei în jejunul de șobolan.

a — în carență alimentară de fier ; *b* — după 18 ore de la injectarea intramusculară de fier (după Dallman, 1965).

Scanned with OKEN Scanner

la normal a concentrației de hemoglobină sau după 40 de zile de la instituirea tratamentului oral cu sulfat feros. Corectarea deficitului de citocromoxidază în mucoasa intestinală pare să înceapă din cripte, extinzîndu-se neuniform spre vîrful vilozităților, în primele 24 de ore de la administrarea orală sau intramusculară a fierului (fig. 2-28).

Rezultatele cercetărilor lui Dallman (1965) sugerează că revenirea la valori normale a activității citocromoxidazei este dependentă și limitată de producerea unor noi celule mucoase intestinale.

Rolul fermenților respiratori apare deci evident. Aceste enzime componente ale sistemelor catalitice exercită, în cantități foarte mici, un control asupra reacțiilor de oxidare, care furnizează organismului o mare parte din energia pe care o consumă. Proprietățile lor în procesele de oxidoreducere celulară apar și mai evidente în carențele de fier în care și ceilalți compuși feruginoși suferă importante scăderi cantitative.

Rolul metaloflavoproteinelor în carența de fier este mai puțin bine definit. Printre atîtea date contradictorii, de reținut este doar scăderea succinatdehidrogenazei în inimă și ficat, în deficitul experimental de fier (Dallman, 1974).

2.2. FIERUL NEHEMINIC

În afara complexelor organice heminice care conțin fierul legat de proteină prin intermediul nucleului porfirinic, în organism apar și compuși feruginoși neheminici, formați numai din fier și proteină. Acești compuși, lipsiți de gruparea porfirinică, constituie forma de transport și de depozit a fierului. Formele de depozit sînt reprezentate de *feritină* și *hemosiderină,* iar forma circulantă plasmatică, de *transferină.* Tot în grupul compușilor neheminici mai sînt încadrate și *flavoproteinele* — compuși metabolici activi cu funcție enzimatică.

2.2.1. TRANSFERINA

În organism, fierul este transportat pe cale sanguină, fixat de o β_1-globulină. Această proteină a fost descoperită aproape simultan de Holmberg și Laurell în Suedia, 1945 — care-i dau numele de *transferină* — și de Shade și Caroline, în S.U.A., în 1946 — care o denumesc *siderofilină.* Lucrările ulterioare asupra transferinei s-au făcut în general prin tehnici biochimice *in vivo* în culturi de țesuturi sau celule și prin tehnici izotopice.

2.2.1.1. STRUCTURA CHIMICĂ

În stare liberă, molecula de transferină este incoloră. Prin fixarea a două molecule de fier se colorează în roz. *In vitro,* transferina se poate combina și cu alte metale — cu cuprul dînd o culoare galbenă — sau cu zincul. Afinitatea deosebită pentru fier și rolul pe care-l are această globulină în transportul fierului justifică prima denumire — transferina —, termen care dealtfel s-a impus.

Are o greutate atomică mică, între 73 000 și 83 000 daltoni (Mann, 1970 ; Bessis, 1972). Poate lega 1,3 µg fier/mg proteină. Concentrația de

Scanned with OKEN Scanner

transferină serică la adultul normal este de 1,8—2,6 mg/ml, cu o medie de 2,3 mg/ml. Cantitatea totală a transferinei plasmatice este de aproximativ 10 g. Aceste valori corespund unei capacităţi totale de fixare a fierului de 250—400 μg/100 ml ser.

Molecula de proteină are două locuri separate de fixare a fierului, fiecare fiind capabil să fixeze un atom de fier feric (Jacobs, 1974). Elucidarea naturii acestor locuri de fixare separată şi detaliile moleculare ale acestor reacţii cu fierul sau cu alte metale au fost studiate de Aisen (1973).

Molecula de transferină poate exista şi fără fier sau în funcţie de concentraţia de fier a soluţiei cu 1 sau 2 atomi de fier (Williams, 1970). Se pare că fixarea fierului trivalent de transferină se face numai în prezenţa bicarbonatului (Price, 1972). Investigaţiile prin spectroscopie cu laser sugerează că şi fierul bivalent se poate ataşa de transferină, dar urmează o rapidă oxidare în fier trivalent (Bates, 1972).

Semnificaţia marii afinităţi a transferinei pentru fier a fost arătată de Aisen (1968), care consideră că în condiţiile pH-ului şi ale presiunii CO_2 din circulaţie există un echilibru constant pentru reacţiile transferină-fier la aproximativ $10^{24}M^{-1}$. Complexul fier-transferină este disociat 50% la un pH=4,8 şi complet la un pH=4. Detaşarea fierului se poate face cu uşurinţă şi într-un mediu alcalin, cu un pH mai mare de 9, ca şi de către ortofosfat, citrat, EDTA sau desferioxamină.

Transferina conţine 5,5% hidraţi de carbon. Din molecula de transferină au fost izolate două lanţuri de glicopeptide, fiecare conţinînd 4N-acetilglucozamină, 2 galactoză, 4 manoză şi 2 resturi de acid N-acetilneuraminic (Jamieson, 1971). Unul din lanţurile heterozaharide conţine numai asparagină, iar celălalt asparagină, glicină, serină şi, ocazional, treonină. Aceste observaţii asociate celor două locuri de fixare a fierului conduc la părerea că în transferină sînt prezente două polipeptide cu greutatea moleculară de 39 000—44 000 (Mann, 1970), părere pusă la îndoială de cercetările lui Bezkorovainy (1972).

Structura moleculară a transferinei a putut fi determinată genetic. S-au izolat din plasme diferite, prin electroforeză bidimensională, trei varietăţi de transferină, care au fost denumite : C — predominante la albi ; D — la aborigenii australieni şi negrii americani ; B — la populaţia albă din Canada. Recent s-au pus în evidenţă şi alte varietăţi genetice (fig. 2-29). Diferenţele constau în încărcătura electrică, viteza de migrare şi, probabil, şi în legătura dintre aminoacizi. Toate sînt însă identice în proprietăţile de fixare a fierului (Brown, 1975).

O persoană poate fi homozigotă pentru una din transferine, sau heterozigotă, pentru două tipuri de transferine. Aproximativ 1% din populaţia caucaziană este de tip B_2C, în timp ce restul de 99% este homozigotă de tip C.

2.2.1.2. SINTEZA TRANSFERINEI

Sinteza transferinei începe la sfîrşitul primei luni de viaţă embrionară. Locul de formare nu este cunoscut, dar se pare că sinteza ar avea loc în ficat (Gitlin, 1969). Originea hepatică a transferinei ar fi probată

Scanned with OKEN Scanner

de variația paralelă a acestei globuline și a serumalbuminelor (Goldsworthy, 1970). Se pare că sinteza transferinei poate avea loc și în nodulii limfatici (Prumer, 1964), limfocitele periferice (Soltys, 1970) și în plămînii fătului (Gitlin, 1970).

Zilnic se sintetizează 12—24 mg/kilocorp.

Ca și alte proteine plasmatice, transferina este mult distribuită în lichidul interstițial, cu o continuă circulație din plasmă în spațiul interstițial și înapoi prin circulația limfatică. Din cantitatea totală de transferină, 50—60% este repartizată extravascular (Morgan, 1970; Brown, 1975). Acest aspect condiționează dealtfel importanța funcțională a transferinei în fluidele interstițiale, deoarece apare un permanent circuit al transferinei plasmatice între celulele hepatice, splenice, medulare și circulația limfatică.

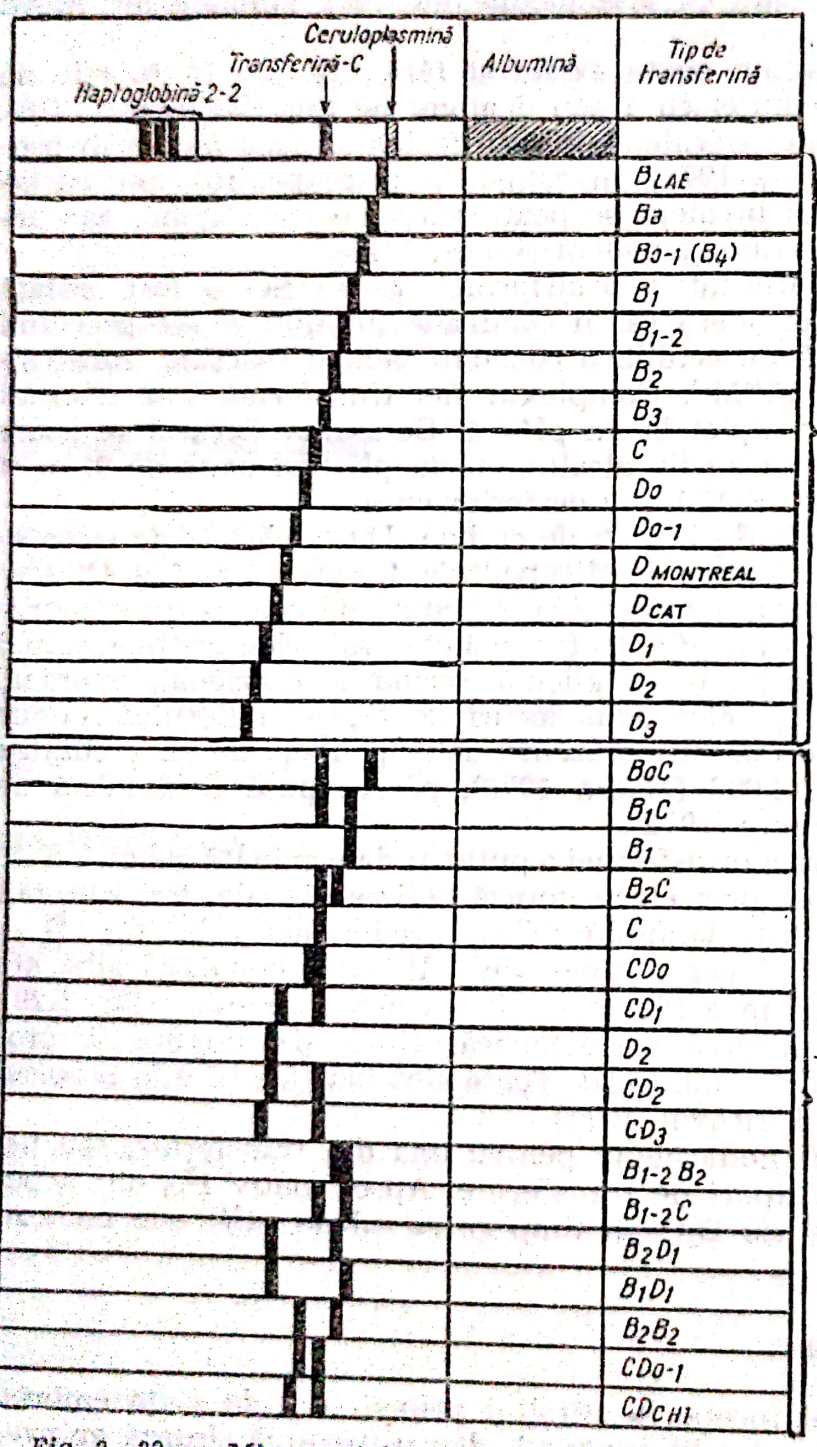


Fig. 2—29. — Migrarea electroforetică a transferinelor umane (după Miale, 1972).

Cercetări recente sugerează că eliberarea fierului la locurile receptoare tisulare reprezintă un proces selectiv, cu unul din locurile de fixare orientat spre eritroblast [după Morgan (1969) și spre reticulocit], iar celălalt, spre celulele parenchimului hepatic (Brown, 1975). Dacă aceste diferențe funcționale în eliberarea selectivă a fierului vor fi confirmate, concepția după care transferina ar reprezenta doar un cărăuș plasmatic pasiv al a-

tomilor de fier va trebui modificată conferindu-i rolul unui controlor activ al distribuirii fierului în organism.

2.2.1.3. CATABOLISMUL

În sînge transferina este supusă unei continue degradări, avînd o durată de viaţă de 8—10 zile. Zilnic se distrug 15% din cantitatea totală de transferină, deci o proporţie mai mare decît a serumalbuminelor. Sediul catabolismului pare să fie în stomac şi intestin, dar mecanismul de degradare a acestor proteine nu este cunoscut.

Atît sinteza, cît şi catabolismul transferinei pot fi afectate de o serie de factori, ca nivelul depozitelor de fier, hipoproteinemia, estrogenii sau în cursul cirozei hepatice. Creşterea sintezei de transferină se întîlneşte în anemiile prin deficit de fier, sarcină, administrarea de estrogeni, în copilărie şi, experimental, după administrarea de alcool etilic (Horne, 1971). Catabolismul transferinei este crescut în infecţii, nefroze, anemii hemolitice, anemii aplastice. La bolnavii de nefrită cronică catabolismul transferinei este atît de accentuat, încît această globulină poate apărea în cantităţi importante în urină (Miale, 1972).

2.2.1.4. FUNCŢIILE

Prin fixarea întregii cantităţi de fier plasmatic (aproximativ 4 mg), transferina asigură *transportul* fierului de la locul de absorbţie intestinală la organele de rezervă şi utilizare. S-a dovedit că şi alte proteine plasmatice ar putea fixa fierul, însă într-o proporţie mult mai redusă decît transferina. Fixarea fierului cu precădere pe transferina plasmatică ar putea explica incapacitatea rinichiului de a elimina fierul.

La un pH normal, o mică parte din fierul transferinei difuzează prin endoteliul capilar în celulele SRE — îndeosebi în ficat, splină şi măduvă osoasă —, unde este depozitat sub formă de feritină. Fixarea fierului în ţesuturi este cu atît mai masivă, cu cît transferina este mai saturată cu fier (Hahn, 1971). La nivelul capilarului sanguin, transferina nu traversează bariera vasculară odată cu fierul, ci rămîne în continuare în plasmă, unde îşi va continua rolul de transportor de fier, iar fierul va trece în ţesuturi, unde se va combina cu apoferitina celulelor reticulare. Odată cu eliberarea unei cantităţi de fier, transferina va putea fixa o cantitate similară de fier de absorbţie sau depozit. Apare astfel în organism un echilibru continuu al fierului, care se exprimă prin nivelul constant al sideremiei.

Fierul provenit din dezintegrarea moleculelor de hemoglobină este depozitat temporar în celula reticulară sub formă de feritină. El se află în echilibru cu transferina plasmatică, fiind readus parţial de către transferină măduvei osoase, pentru resinteza moleculei de hemoglobină. Viteza de reînnoire a fierului hemoglobinic este de 25 mg/24 de ore. Ea determină astfel un ciclu continuu, care menţine un echilibru permanent al fierului în organism. Fierul captat de transferină din depozitele de fier este retransmis ţesuturilor, care îl folosesc pentru resinteza hemoglobi-

Scanned with OKEN Scanner

nei şi hemenzimelor (vezi subcapitolele „Transportul fierului“ şi „Utilizarea fierului“).

Prin funcţia de transportor al fierului, transferina are de asemenea un rol de *protecţie* împotriva efectului toxic al fierului circulant. Cantitatea de metal ce poate fi introdusă pe cale intravenoasă depinde de gradul de saturare a transferinei. De la valori de 8—12 mg fier, cît pot fi administrate în stare normală fără a produce efecte secundare, cantitatea de fier poate creşte la 20 mg, dacă saturarea transferinei este foarte redusă — ca în anemiile prin carenţă de fier — sau poate scădea la 1—2 mg, cînd saturarea transferinei se face în proporţie de 80—90% (ca în hemocromatoze).

Efectul *bacteriostatic* este descris la subcapitolul „Fierul şi infecţiile microbiene“.

2.2.2. LACTOFERINA

Este o proteină fixatoare de fier cu proprietăţi similare transferinei. Fiecare moleculă leagă 2 atomi de fier. Se găseşte în lapte, salivă, transpiraţie, secreţii bronşice, gastrointestinale şi genitourinare. Proprietăţile similare cu ale transferinei au determinat şi propunerea ca această proteină să fie denumită şi lactotransferină. Cu toate că au o filogenie comună, lactoferina se deosebeşte de transferină sub raportul proprietăţilor chimice, imunologice, al structurii polipeptidice şi migrării electroforetice (Groves, 1971 ; Aisen, 1972). De asemenea nu există pînă în prezent nici o dovadă că lactoferina ar lua parte la procesul de transport al fierului.

Funcţia fiziologică a lactoferinei nu este clară, dar faptul că a fost găsită în mari cantităţi în puroi pune în discuţie legătura ei cu nivelul fierului plasmatic redus în septicemii (Neilands, 1974). Astăzi este demonstrat că lactoferina, ca şi transferina, singură sau alături de anticorpii specifici, au un important rol în rezistenţa organismului faţă de infecţii (Bullen, 1974) (vezi şi subcapitolul „Fierul şi infecţiile microbiene“).

2.2.3. FERITINA

2.2.3.1. STRUCTURA CHIMICĂ

Feritina este o proteină conjugată (fier-fosfor-proteină), izolată sub formă cristalizată în anul 1937 de către Laufberger, din splina de cal. Cu peste 40 de ani mai înainte, Schmideberg descrisese însă un complex proteic de fier, pe care l-a numit feratină. Acest complex conţinea 6% fier şi era, probabil, un amestec de fier cu proteine denaturate. Seria lucrărilor despre feritină a fost redeschisă de Granick (1940), care considera că feritina era indiscutabil o formă de rezervă de fier, mobilizabilă pentru producţia de hemoglobină, şi că ar lua parte la controlul mecanismului de absorbţie a fierului.

A fost identificată, izolată şi descrisă în ţesuturile unei mari varietăţi de specii animale, ca şi în plante (fitoferitina — Hyde, 1963). Se gă-

Scanned with OKEN Scanner

seşte şi în ţesutul neoplazic, iar recent a fost descrisă şi în ser, cu o concentraţie de 34 ng/ml în serul normal la femeie şi de 69 ng/ml la bărbat (Jacobs, 1972).

Feritina este un compus solubil în apă, format dintr-un suport proteic — apoferitina — şi micelii coloidale de oxid de fier hidratat şi fosforilat, în proporţie de 17—23%. Izolarea feritinei se face relativ uşor, din cauza solubilităţii în apă şi a relativei stabilităţi la căldură (Crichton, 1973). Feritina şi apoferitina au aceeaşi mobilitate electorforetică şi punct izoelectric, ceea ce dovedeşte că fierul este probabil inclus înăuntrul moleculei, aspect de altfel confirmat prin microscopia electronică şi difracţia cu raze X (Harrison, 1974).

Feritina are o greutate moleculară variabilă între 560 000 şi 900 000 (Jacobs, 1974). Diferenţele de greutate moleculară sînt dependente de conţinutul variabil în fier al feritinei. La greutatea moleculară de 900 000, conţine 5 000 de atomi de fier pe moleculă (Wintrobe, 1975). Fierul poate fi pus în evidenţă după denaturarea proteinei cu agenţi reductori, ca cisteina, glutationul sau acidul ascorbic.

Apoferitina, proteina cu care se combină fierul, este o globulină care conţine triptofan, tirozină şi arginină, unită prin legături polipeptidice cu dezoxiriboză, guanina şi acidul fosforic. Este denaturată prin căldură şi se cristalizează uşor în 3 forme, ca şi feritina, în prezenţa sulfatului de cadmiu. Cele 3 forme pot conţine izomeri izolaţi sau pot reprezenta diferite interacţiuni ale aceluiaşi izomer (Harrison, 1974). Viscozitatea şi mobilitatea electroforetică sînt identice cu ale feritinei. În ficat, agentul reductor al apoferitinei pare să fie un compus feruginos denumit xantinoxidază (Gajdos, 1965).

Apoferitina are o greutate moleculară de 480 000 (Jacobs, 1974). Fiecare moleculă de proteină este formată din 24 de subunităţi de lanţuri polipeptidice, dispuse într-un dodecadron pentagonal, cu un spaţiu central între ele (Crichton, 1973). Greutatea moleculară a subunităţilor este de 18 500. Disocierea apoferitinei în cele 24 de subunităţi este posibilă prin acţiunea unor proteine denaturate ; ea are un caracter reversibil şi este mai dificil de efectuat decît disocierea feritinei (Kistowsky, 1972).

Sinteza apoferitinei este stimulată de prezenţa fierului, iar degradarea ei se produce cînd nu este încorporat fierul. Studiul sintezei feritinei cu ^{14}C-leucină arată că mai întîi este formată molecula de apoferitină, iar fierul se acumulează treptat (Cumming, 1970 ; Britten, 1971).

Moleculele de fier şi apoferitină formează polimeri, care la electroforeza pe gel se pot pune în evidenţă prin benzi α şi β, ca *forme de feritină* anabolică şi catabolică (Gabuzda, 1969). Dealtfel în 1965, Alfrey arătase că în organismul uman există două forme de feritină — *lentă (catabolică)* şi *rapidă (anabolică).* Observaţiile lui, potrivit cărora reticulocitele conţin numai feritina rapidă, iar celulele splenice numai feritina lentă, sugerau că feritina rapidă există numai în eritroblaşti, iar feritina lentă în celulele reticulare. Această ipoteză pare probată electroforetic de prezenţa feritinei eritroblastice în mari cantităţi în măduva megaloblastică (feritina „rapidă") şi de predominanţa feritinei „lente" în celulele reticulare medulare în anemia din cancere.

Scanned with OKEN Scanner

Cauzele posibile ale diferenţelor de migrare electroforetică a acestor *izoferitine* par să fie simetriile structurale sau de poziţie a subunităţilor feritinei (Alpert, 1973 ; Crichton, 1973). Important este dacă aceste izoferitine au o implicaţie funcţională diferită de a feritinei (Jacobs, 1976). Dacă acceptăm părerea lui Shepp (1972), se pare că există o feritină anabolică — care acceptă fierul de la transferină şi ar fi precursorul fierului pentru sinteza hemului — şi o alta, catabolică, care ar accepta fierul din hemoglobina degradată şi ar fi prezentă în celulele reticuloendoteliale. De fapt aceste concluzii sînt aproape asemănătoare cu cele ale lui Alfrey (1965), apelînd însă la alte denumiri.

Fig. 2—30. — Feritină şi micelii feruginoase într-un eritroblast policromatofil : în centru, o mitocondrie degenerată conţinînd micelii feruginoase (× 150 000) (după Bessis, 1972).

Molecula de feritină conţine între 2 000 şi 5 000 de atomi de fier trivalent sub formă de micelii (Bessis, 1972 ; Wintrobe, 1975) (fig. 2-30).

Natura micelară a complexului de fier a fost confirmată prin electronomicrografii. În jurul miceliilor sînt dispuse subunităţile de apoferitină. Structura micelară şi dispoziţia atomică a fierului pot rămîne intacte după îndepărtarea stratului de apoferitină, dar se formează precipitate coloidale asemănătoare hemosiderinei (Fischbach, 1971).

Studiul lui Webb (1973) asupra gastroferinei — un component feric cu 200 de atomi de fier al su-

Scanned with OKEN Scanner

culuí gastric — demonstrează că structura atomică a complexului feritinic nu este unică, nici chimic, nici biologic. Fiecare miceliu are o mare suprafață și deci un mare număr de locuri în care fierul poate fi depozitat sau de unde poate fi mobilizat. Atomii de fier din interiorul miezului de feritină sînt mai puțin accesibili, decît cei fixați la suprafață (fig. 2-31).

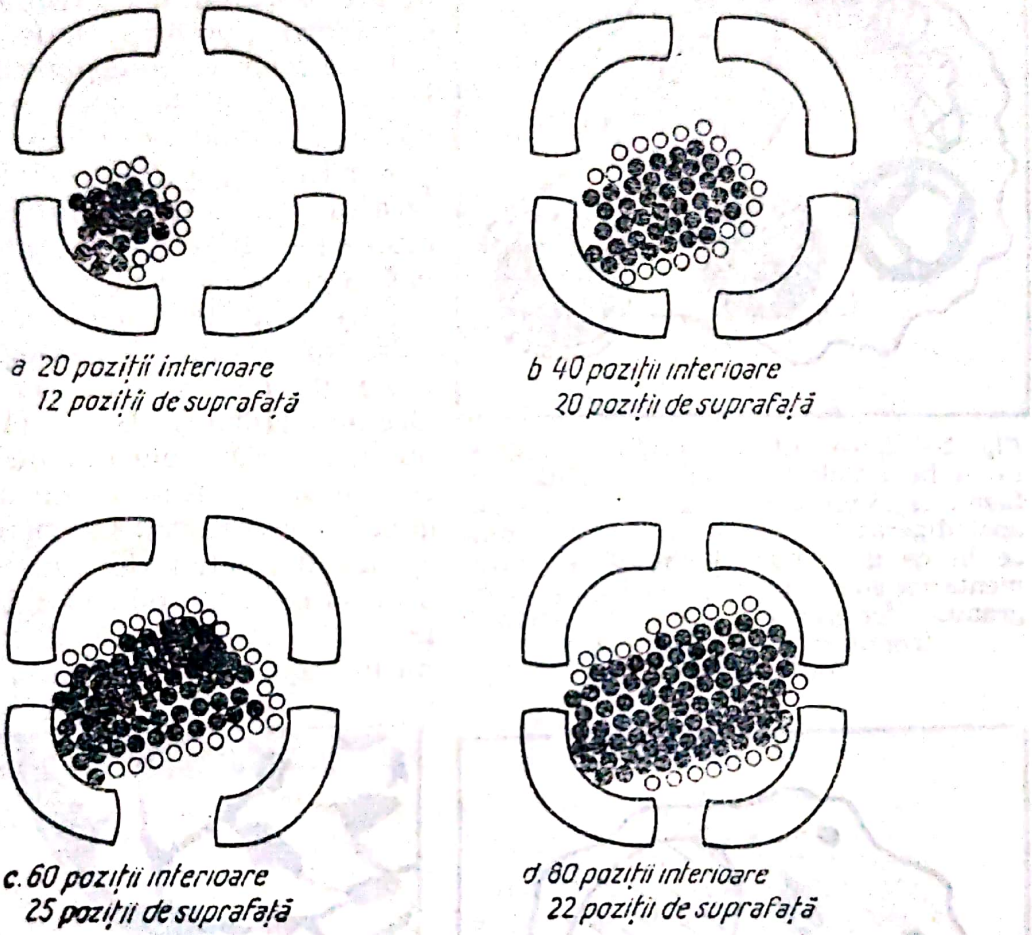


Fig. 2—31. — Model al variațiilor de suprafață ale miceliilor de feritină (*a*, *b*, *c*, *d*) în funcție de numărul locurilor de depozitare sau mobilizare a fierului (după Harrison, 1974).

Dacă miceliile de feritină ocupă o mare parte a cavității proteinei, suprafața disponibilă diminuă, deoarece este în mare parte acoperită de proteină.

Moleculele de feritină ce depășesc diametrul de 0,2 μ pot fi văzute la microscopul optic. Sub această dimensiune pot fi studiate numai cu ajutorul microscopului electronic.

Examinînd, în 1954, o soluție de feritină pură din splina de cal, Farrant constată că fierul feritinei se adună în patru colțuri ale unui pătrat cu latura de 55 Å. Dispoziția particulară a moleculei de feritină a permis recunoașterea și urmărirea ei în citoplasma celulară, cercetarea trecerii și schimbărilor ei morfologice de la o celulă la alta și studierea

Scanned with OKEN Scanner

citochimiei ei la nivelul molecular. Studiile microcinematografice arată etapele digestiei hematiilor îmbătrînite de către celulele reticulare în măduva osoasă, splina și ficatul omului și mamiferelor. În jurul resturilor de hematie apare o cantitate considerabilă de granulații feruginoase (fig. 2-32), care la microscopul electronic iau aspectul caracteristic al granulațiilor de feritină. Se poate considera aproape sigur, că molecula de feritină ia naștere după digestia hematiilor de către celulele reticulare ale măduvei osoase (fig. 2-33).

Feritina văzută în celulele reticulare provine însă nu numai din fagocitoza hematiilor, ci și din fierul stocat în splină și ficat.

Investigațiile ulterioare au dezvăluit noi detalii morfologice despre molecula de feritină. Cercetările lui Brenner (1959) și Bessis (1960—1972) au arătat că molecula de feritină și cea de apoferitină au un aspect poligonal — hexagonal sau pentagonal —, cu un diametru de 100—110 Å, cu o masă centrală de fier feritinic. Dispoziția spațială a fierului din feritină nu apare în cele patru colțuri ale

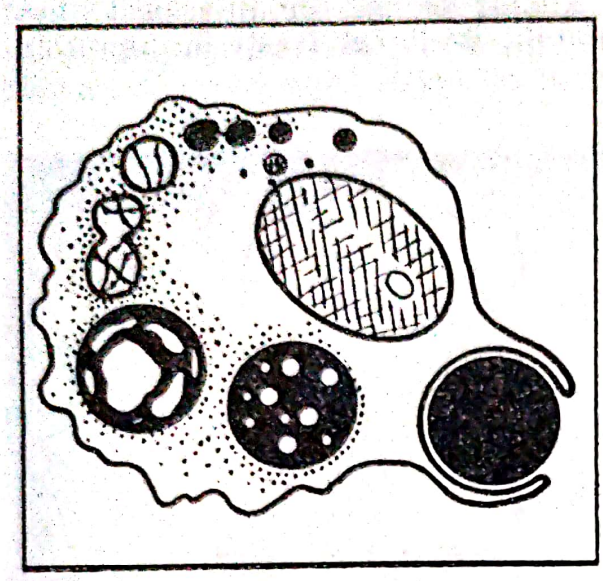


Fig. 2—32. — Diferite stadii de digestie a hematiei de către celula macrofagă : eritrocitul este captat de celulă, apoi digerat — apariția de vacuole din ce în ce mai mari, hemoliza și fragmentarea stromei ; în același timp apar granule feruginoase, care se concentrează în mici mase negre (după Bessis).

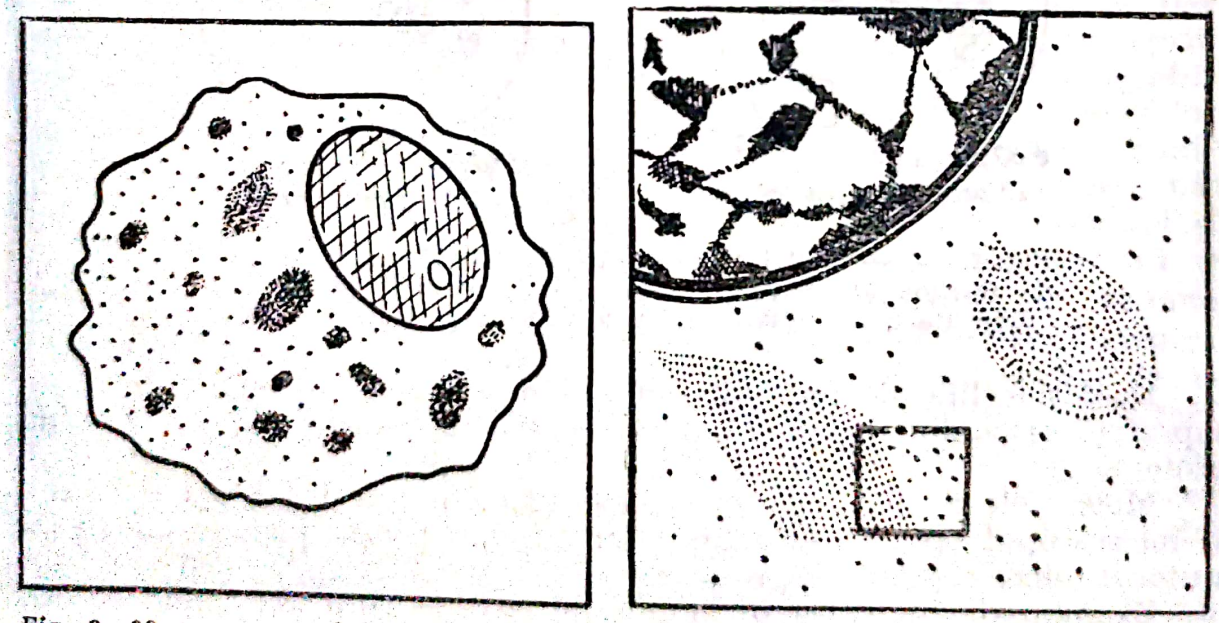


Fig. 2—33. — *a* — celulă reticulară încărcată cu fier de rezervă (feritină, hemosiderină), care conține granulații feruginoase grupate în grămezi, din care unele cristalizate ; citoplasma conține numeroase granule feruginoase dispersate ; *b* — mărirea figurii precedente : *sus* — o aglomerare de hemosiderină ; *jos* — un cristal de feritină (după Bessis).

Scanned with OKEN Scanner

unui mic pătrat — așa cum întrevedea în observațiile lui Farrant —, ci mai degrabă pe verticalele unui octaedru. Spectrul de absorbție electronică a feritinei confirmă prezența fierului trivalent într-o dispoziție octaedrică (Gray, 1971). Forma poligonală a apoferitinei și a masei centrale de fier a putut fi demonstrată de Bessis și cu carbon radioactiv (fig. 2-34).

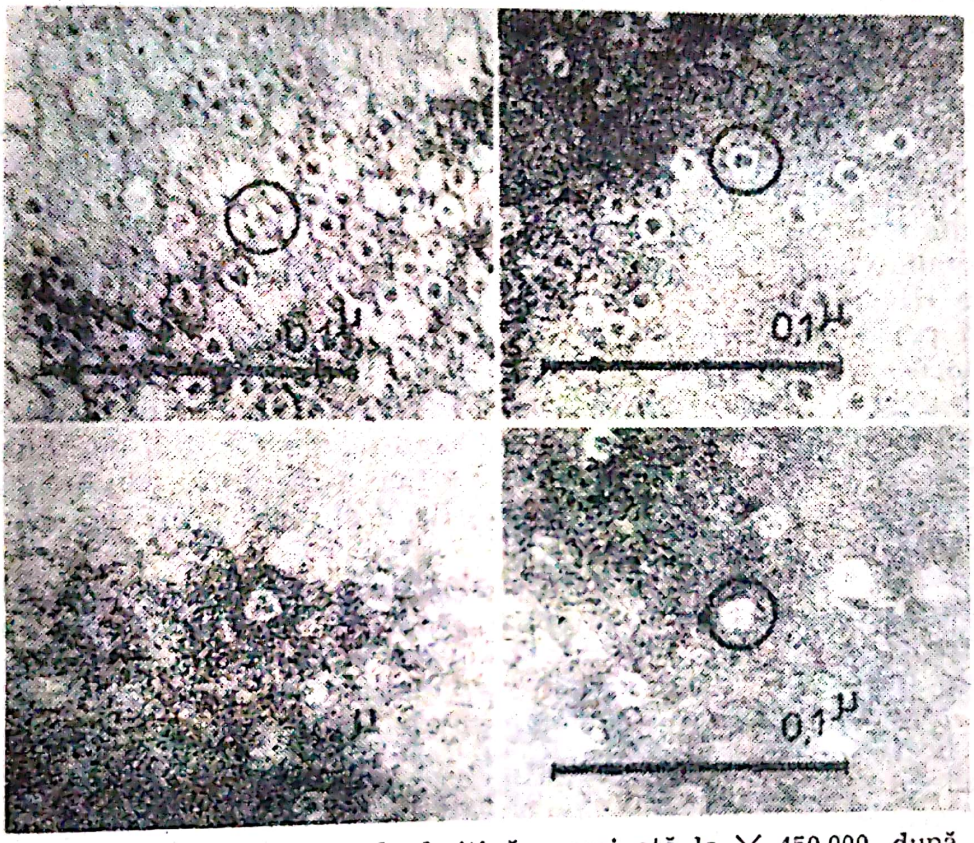


Fig. 2—34. — Molecula de feritină examinată la × 450 000, după coloraţia negativă care pune în evidenţă porţiunea proteică a feritinei. Molecula este poligonală, cu fierul dispus în centru: *sus* — feritina cu încărcătura completă de fier; *jos* — feritina după ce, mai mult sau mai puţin, și-a pierdut încărcătura de fier (după Bessis, 1972).

2.2.3.2. SINTEZA

Sinteza feritinei este corelată de creșterea captării de fier în celulă (Harrison, 1974), dar natura formei de tranzit intracelular al fierului care exista înaintea încorporării în feritină este necunoscută (White, 1976). Inducția sintezei de feritină de către fier nu depinde de creșterea producției de ARN mesager (Millar, 1970), dar stabilitatea subunităților de apoferitină poate rezulta direct din fixarea fierului. Efectul inductor al fierului în sinteza feritinei trebuie să fie de tip translațional, dar mecanismul de inducție nu este pînă în prezent clar. El poate acționa prin legarea peptidelor apoferitinei în polizomi (Cline, 1966), sau prin inactivarea unui represor citoplasmatic al sintezei de apoferitină (Chu, 1969), sau prin asamblarea unităților de apoferitină (Drysdale, 1968). Experiențele lui Puro (1971) de încorporare a aminoacizilor marcați în feritină

arată că feritina este sintetizată singură înaintea polimerilor membranei de legătură.

Acumularea fierului de către proteină se face fie progresiv, în funcție de metabolismul oxidativ al celulei, fie printr-un proces rapid de aglomerare a micelilor ferice înconjurate de subunitățile de apoferitină. Apoferitina catalizează formarea feritinei din Fe^{++} la un pH = 5—6, sub acțiunea de acceptor electronic a oxigenului (Crichton, 1972 ; Harrison, 1973). Procesul de formare a proteinei feritinei nu trebuie înțeles însă ca o acoperire pasivă a nucleului de fier, ci ca un proces activ de acumulare a fierului. Așa se poate explica de ce există în izoferitine grade diferite de încorporare și saturare cu fier, în funcție de natura proteinei feritinei (Shepp, 1972) și de ce există o distribuție particulară în diferite țesuturi (Harrison, 1971).

Stimularea sintezei de feritină a fost observată *in vivo* în culturi celulare (Harrison, 1974). Summers (1974) demonstrează că leucocitele sîngelui periferic conțin feritină, o mare concentrație apărînd mai ales în monocite. Tot Summers (1976) găsește o corelație între concentrația fierului seric și concentrația feritinei *in vivo* în monocite. Cînd monocitele erau cultivate *in vitro*, creșterea sintezei de feritină era direct proporțională cu creșterea concentrației de fier a mediului (Summers, 1975). Monocitele au o mai mare capacitate de a sintetiza feritina, decît polinuclearele sau limfocitele.

Sinteza de feritină este dependentă de absorbția și transportul fierului. Cantitatea de feritină va crește deci paralel cu creșterea absorbției și a depunerilor de fier. Sinteza paralelă a moleculei de feritină-apoferitină este mărită în hemocromatozele primare și secundare, talasemie, anemie hipocromă hipersideremică, anemia saturnină, inflamații cronice, tumori hepatice (vezi și subcapitolele „Depozitarea fierului“ și „Hipersiderozele“).

Sinteza feritinei este scăzută în cursul anemiilor prin carență de fier. În aceste anemii, limfocitele captează intens fierul, reflectînd posibil depleția de fier intracelular (Summers, 1976).

Experimental, sinteza feritinei poate fi inhibată de zinc, care se fixează pe apoferitină, împiedicînd formarea nucleului feric (Macara, 1973), este modificată în cursul intoxicațiilor cu plumb (Rüssel, 1970) sau în cazul introducerii unor elemente transuranice, ca plutoniu sau americiu (Taylor, 1972).

2.2.3.3. SEDIILE

Feritina se găsește în mod normal în cantități variabile în citoplasma celulelor reticulare splenice, hepatice, intestinale, eritroblaști, leucocite (Bessis, 1972 ; Jacobs, 1974 ; Summers, 1976). Experiențele cu fier radioactiv indică o fixare preferențială a feritinei în ficat, jumătate din fierul introdus aflîndu-se aici după 1—2 ore. Mazur (1965) consideră că fixarea preferențială a fierului în ficat este mediată de xantinoxidază, care acționează ca o dehidrază. Moleculele de feritină sînt răspîndite în citoplasmă, înconjurate sau nu de alte substanțe, uneori în grămezi mai mari sau mai mici, separate sau nu de o membrană simplă ori dublă.

Scanned with OKEN Scanner

Imaginile electronomicroscopice arată că în măduva osoasă există insule de eritroblaşti, în mijlocul cărora se găsesc întotdeauna 1—2 celule reticulare umplute cu feritină. Moleculele de feritină părăsesc celula

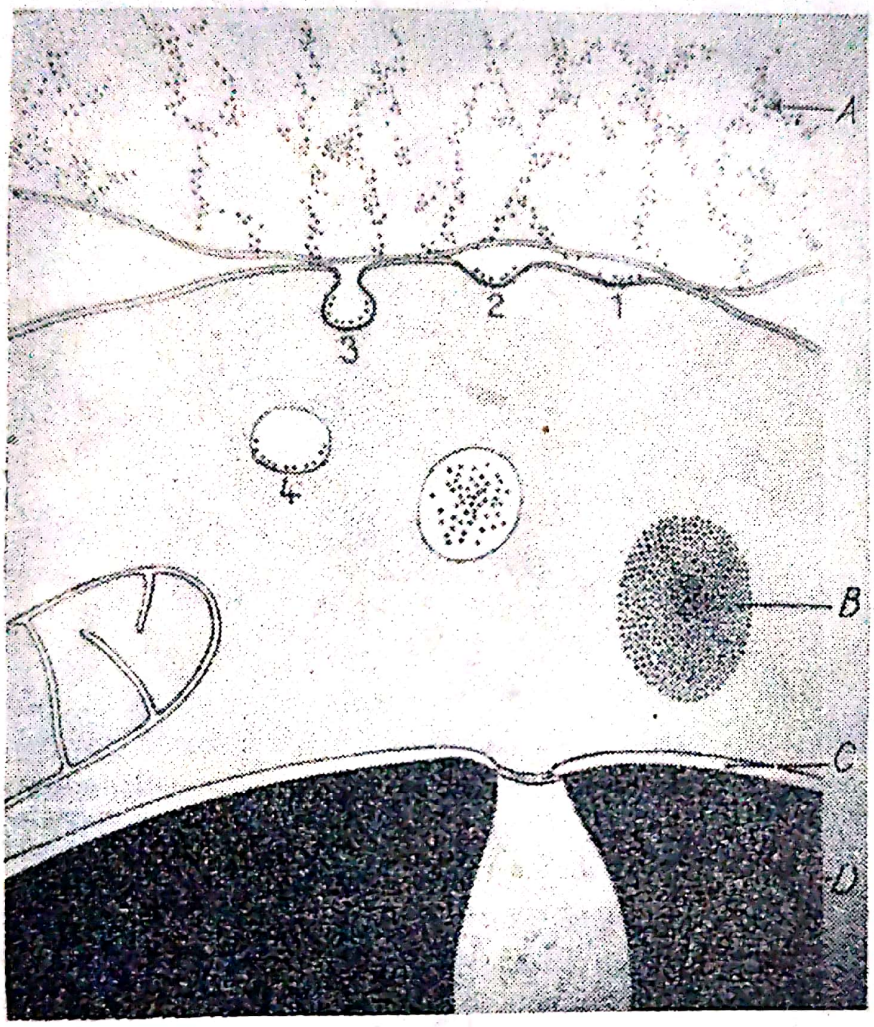


Fig. 2—35. — Rofeocitoza feritinei la suprafaţa unui eritroblast.

A — celulă reticulară conţinînd feritină ; *B* — granulă siderotică ; *C* — membrană nucleară ; *D* — nucleu ; *1, 2, 3, 4* — vezicule de rofeocitoză (după Bessis, 1972).

reticulară şi pătrund în eritroblast printr-un mecanism pe care Bessis (1960) îl numeşte *rofeocitoză*. Fenomenul de rofeocitoză ar putea fi explicat de o serie de mecanisme ca : trecerea directă a fierului provenit din hematiile distruse în eritroblaşti, trecerea fierului adus de transferină celulelor reticulare în feritină şi distribuirea lui în eritroblaşti sau trecerea directă a fierului din transferină în eritroblaşti (fig. 2-35).

Deiss (1970), bazat pe calculele studiilor de ferokinetică, ce arată că încorporarea fierului în eritroblast derivă din turnoverul transferinei plasmatice, consideră că o sursă adiţională de fier prin rofeocitoză ar fi de importanţă minoră.

Scanned with OKEN Scanner

În eritroblaşti, fierul se concentrează în grămezi — numite *siderozomi* —, mai mult sau mai puţin vizibile la microscopul optic, care pot fi puse în evidenţă prin reacţia cu albastru de Prusia. Eritroblaştii

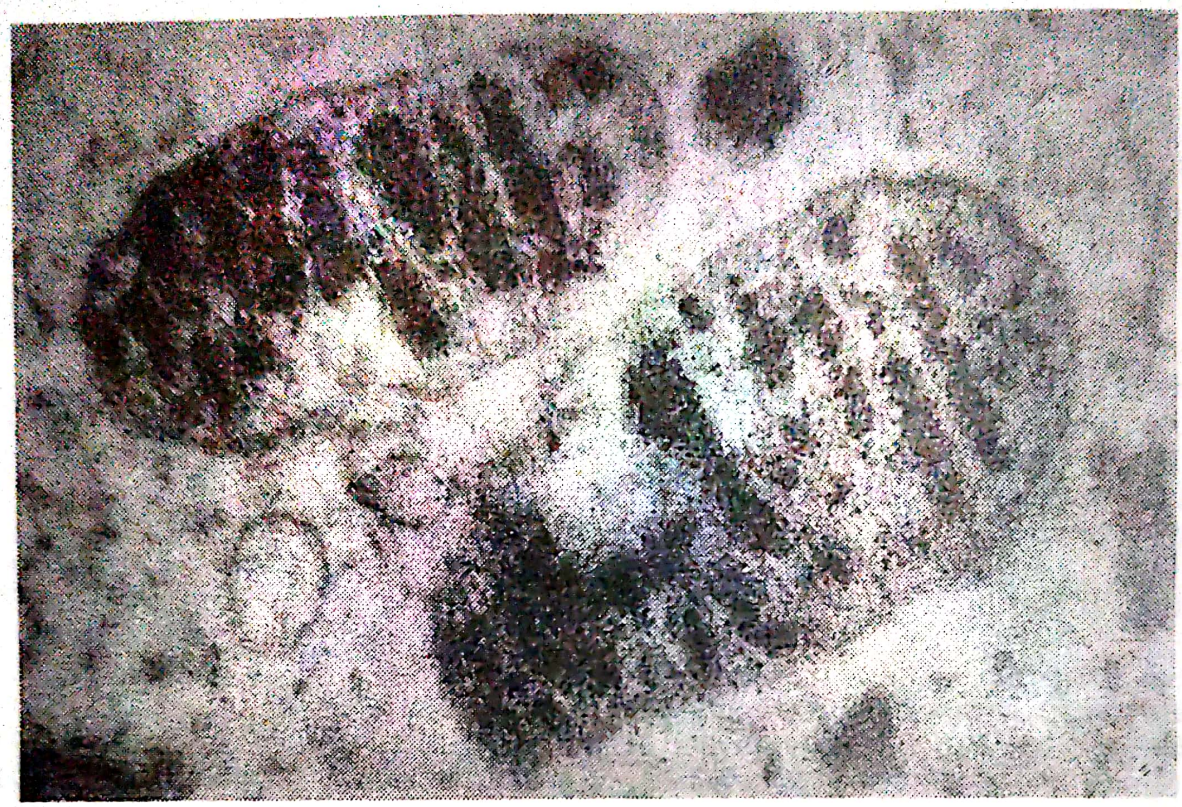


Fig. 2—36. — Detaliu dintr-un sideroblast patologic (anemie hipocromă sideroblastică) : două mitocondrii pline de micelii feruginoase între crestele lor ; molecule de feritină dispersate în citoplasmă ; grămezi de feritină înconjurate de o membrană (după Bessis, 1972).

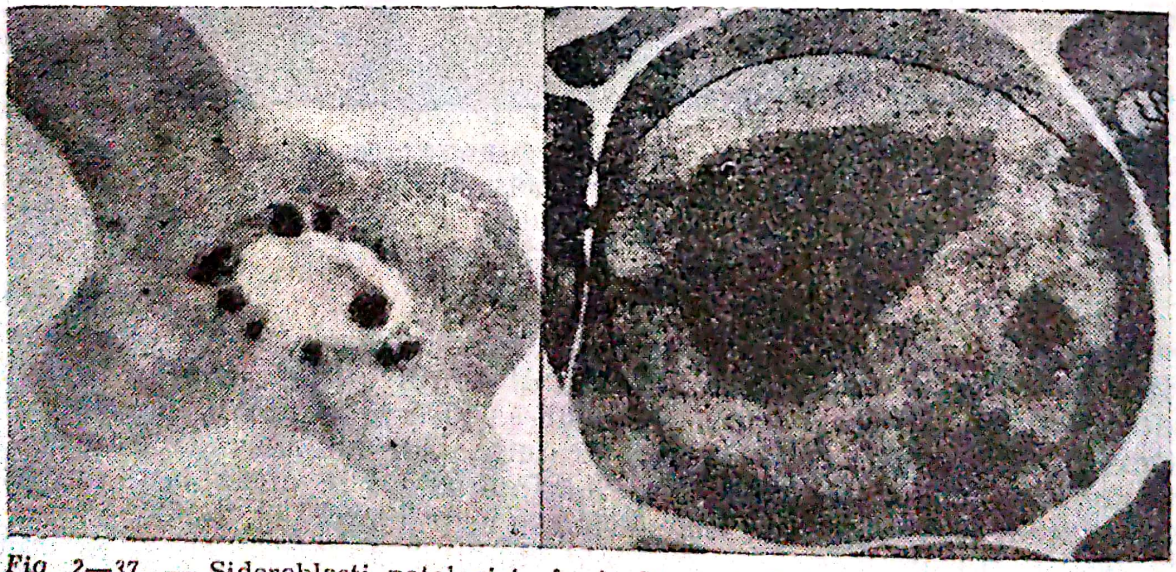


Fig. 2—37. — Sideroblaşti patologici „în inel" conţinînd mase mari feruginoase în jurul nucleului. La microscopul optic, după coloraţia Perls, creează impresia unui inel de perle albastre în jurul nucleului (anemie hipocromă sideroblastică) (după Bessis, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

încărcaţi cu feritină au fost denumiţi *sideroblaşti* şi pot fi văzuţi într-un procent de 30 la microscopul optic, numai dacă aglomerările de fier au un diametru mai mare de 0,2 μ. Microscopul electronic arată că, de fapt, toţi eritroblaştii sînt sideroblaşti (vezi fig. 2-30).

Cantitatea de fier intraeritroblastic creşte pe măsura maturării celulare, scade în eritroblastul oxifil, apărînd însă în mitocondrii. Sideroblaştii pot fi normali şi patologici. Cei *normali* conţin siderozomi cu un număr redus de granulaţii fine (1—4 granulaţii cu diametrul de 0,2—0,3 μ), suspendaţi neuniform în citoplasmă, mai rar ataşaţi membranei. Sideroblaştii *patologici* sînt sideroblaşti cu un conţinut mare de siderozomi, cu granulaţii cu diametrul de 3—4 μ, dispuse sub forme şi aspecte variate, dispersate, sau în grămezi înconjurate de o membrană (ca în *thalassemia major),* sau în mitocondrii a căror structură dispare sub aceste depozite de fier. Aflîndu-se în jurul nucleului, mitocondriile îi conferă acestuia un aspect particular „în inel" sau „coroană" *(ringsideroblast),* întîlnit în cursul anemiilor sideroblastice (fig. 2-36 şi fig. 2-37).

Evaluarea gradului de încărcare cu fier a eritroblaştilor poate fi urmărită prin *indicele sideroblastic,* care, în funcţie de cantitatea şi aspectul (mărime, formă, mod de repartizare) fierului colorabil, se încadrează în 4 grupe :

0 —	granulaţii absente
+	granulaţii fine şi difuz dispersate
++	granulaţii numeroase şi mari
+++	granulaţii mari dispuse „în inel"

În reticulocite, moleculele de feritină mai sînt încă vizibile, dispărînd însă în hematiile adulte (Sonderhaus, 1960). Reticulocitele conţinînd agregate sau dispersări de feritină au fost numite *siderocite.* Existenţa în sîngele circulant a siderocitelor este consecinţa utilizării insuficiente a fierului neheminic pentru sinteza hemoglobinei. Cu toată identitatea lor funcţională, prin dispoziţia moleculelor de feritină, siderocitele din sîngele periferic se deosebesc de sideroblaştii măduvei osoase, în care se disting mase mari de feritină. Numărul granulaţiilor de fier este în medie de 5—10, cu dimensiuni de la 0,3 la 3 μ. Cînd sînt unici, pot fi relativ mari, dînd impresia că sînt ataşaţi dinafară pe membrana eritrocitară. Numărul siderocitelor în sîngele circulant nu depăşeşte 0,3‰. Sînt mai frecvente la nou-născut (3—17‰), scăzînd pînă la dispariţie la sfîrşitul primei săptămîni de viaţă, în afara prematurilor, la care procentul de siderocite rămîne ridicat pînă în a treia săptămînă (Vîlcu, 1977).

În anumite boli numărul sideroblaştilor şi al siderocitelor, ca şi al granulaţiilor feruginoase din fiecare celulă poate *creşte* sau *scădea.*

Creşterea numerică apare în afecţiuni care au ca factor comun o tulburare în sinteza de hemoglobină, ca anemia hipocromă sideroblastică, majoritatea anemiilor hemolitice, anemia megaloblastică, hemocromatoza, anemia saturnină, sindromul mieloproliferativ (Bessis, 1972). Creşterea numărului de siderocite în sîngele circulant apare după splenectomie, chiar dacă intervenţia a fost practicată pe o splină normofuncţională anterior — ca în ruptura traumatică a splinei.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea numărului de sideroblaşti şi siderocite, uneori pînă la dispariţie, se întîlneşte în stadiul prelatent al carenţei de fier, odată cu epuizarea rezervelor de fier şi înaintea apariţiei anemiei hipocrome (Haussman, 1971 ; Wintrobe, 1975), în anemiile din infecţii şi afecţiuni maligne.

2.2.3.4. ROLURILE

Studiile menţionate pînă acum arată că rolul principal al feritinei este de *stocare a fierului,* care nu mai este necesar sintezei de compuşi heminici. Împreună cu hemosiderina totalizează aproape 1,5 g fier de rezervă.

O altă funcţie a feritinei este, după opinia lui Granick, aceea de *reglare a absorbţiei fierului* la nivelul mucoasei intestinale, printr-un mecanism de balanţă. Feritina mucoasei intestinale poate ceda fierul plasmei, unde se combină cu transferina. Absorbţia fierului încetează numai cînd feritina este în echilibru cu fierul plasmatic. Deci, cînd organismul este saturat cu fier, trecerea fierului prin peretele intestinal nu ar mai avea loc. Supraîncărcarea cu fier nu ar apărea decît în absorbţiile patologice, cu depuneri consecutive de feritină şi hemosiderină. O serie de noi teorii pun la îndoială valoarea acestei concepţii (vezi subcapitolul „Absorbţia fierului").

S-a mai atribuit feritinei o *acţiune vasopresoare,* fiind identificată cu substanţa vasopresoare răspunzătoare de apariţia unor fenomene tîrzii ale stării de şoc (Best, 1955), ca şi un *rol antidiuretic,* exercitat probabil indirect prin secreţia principiului antidiuretic hipofizar. Una dintre cele mai interesante observaţii recente, amintite mai înainte, atribuie feritinei un rol de *inducţie în sinteza apoferitinei.*

Rolul feritinei *în eritroblast* nu este cunoscut sigur. Două ipoteze au încercat să-l explice. Potrivit primei ipoteze, feritina eritroblastului reprezintă un *fier de rezervă pentru sinteza hemoglobinei* (Mazur, 1963 ; Bessis 1972), iar potrivit celei de-a doua, un *exces de fier neutilizabil* pentru sinteza hemoglobinei (Zeil, 1964). Amîndouă ipotezle aduc argumente destul de convingătoare. Pentru prima ipoteză pledează descreşterea numerică a moleculelor de feritină de la eritroblast la celula adultă, lipsa sideroblaştilor în sideropenii, prezenţa fierului în mitocondrii, dispariţia maselor de feritină la microscopul optic în inflamaţii şi hemolize. Pentru a doua ipoteză, se aduc ca argumente două observaţii : 1) siderocitele sînt distruse în splină, iar splenectomiile sînt urmate de supraîncărcare ferică ; 2) în hemocromatoza primară şi în toate afecţiunile în care celula reticulară este plină cu fier, nu se constată transformarea paralelă a excesului de feritină în hemoglobină.

În anemiile hipersideremice, fierul intraeritroblastic poate apărea ca o consecinţă a blocării sintezei hemoglobinei, care ar trece printr-un stadiu mitocondrial. În anumite cazuri această ipoteză explică acumularea fierului în afara mitocondriilor — ca în intoxicaţia cu plumb — sau în interiorul lor — ca în anemiile hipocrome hipersideremice.

Contribuţia feritinei la sinteza hemoglobinei rămîne astfel încă un domeniu în studiu, cu atît mai mult, cu cît cercetările izotopice arată că

Scanned with OKEN Scanner

aproape tot fierul utilizat în sinteza hemoglobinei derivă din transferină (Morgan, 1974). De asemenea și studiile *in vitro* au demonstrat că reticulocitele și eritroblaștii separați de celulele reticulare sînt capabili să încorporeze fierul transferinei direct în hemoglobină.

2.2.3.5. MOBILIZAREA FIERULUI DIN FERITINĂ

Fierul poate fi eliberat din feritină prin agenți chelatori, cel mai cunoscut fiind desferioxamina — un acid hidroxamic care extrage fierul la un pH fiziologic. După opinia lui Lipschitz (1971), acest chelator reprezintă mai degrabă un intermediar între depozite și plasmă, neactivînd direct asupra fierului de depozit. Alți agenți chelatori sînt nitrolotriacetatul, EDTA, acidul dicetogulonic, 1,10-fenantrolina.

Osaki (1971) consideră că agentul fiziologic pentru mobilizarea fierului este *ferireductaza* — o enzimă cu acțiunea catalitică, ce eliberează fierul din miezul feritinei, după degradarea proteinei.

Alte studii experimentale atribuie *xantinoxidazei* o enzimă cu 8 atomi de fier și 2 de molibden pe moleculă, ce acționează ca oxidază sau dehidrogenază — un important rol în eliberarea fierului din feritină. Această enzimă nu acționează în cursul vieții intrauterine, cînd stocarea de fier este indispensabilă, ci numai după naștere, cînd sinteza de hemoglobină reclamă cantități sporite de fier ce nu pot fi suplinite prin laptele matern (Worwood, 1974).

Inhibarea activității xantinoxidazei prin allopurinol și administrarea simultană de fier produc hemosideroză (Powell, 1966), iar clinic Ayvazian (1964) descrie hemocromatoza prin deficit de xantinoxidază (vezi „Hemocromatoza primară").

Reducerea și eliberarea fierului din feritină se pare că sînt dependente și de alte enzime sau de prezența anoxiei (Osaki, 1971 ; Crichton, 1973).

2.2.4. HEMOSIDERINA

2.2.4.1. STRUCTURA CHIMICĂ

Hemosiderina este un compus proteic amorf, insolubil, cu concentrație de fier mai mare decît feritina, formînd în condiții normale cea mai mare parte a depozitelor de fier din organism. A fost descrisă de Neumann, în 1888, și reprezintă forma granulară a fierului depozitat, probabil, peste capacitatea de fixare a apoferitinei. Spre deosebire de feritină, care se găsește în celulele parenchimatoase, hemosiderina se află în celulele țesutului reticuloendotelial. Cercetările întreprinse de histologi, chimiști, izotopiști și electronomicroscopiști asupra hemosiderinei nu au condus la o identitate de păreri (Bessis, 1972 ; Harrison, 1974).

Pentru *histolog,* hemosiderina este un pigment galben-brun, conținînd fier sub formă de hidroxid, care apare evident la colorația Perls.

Pentru *chimist,* este un complex insolubil în apă, al cărui conținut în proteine, fier, lipide, cupru, calciu se găsește în diferite proporții (fier $29 \pm 8\%$ din greutatea uscată ; azot 5—6% ; fosfor 1,5—5%) (Sturgeon,

1964). Legătura fierului cu substratul proteic fiind foarte laxă îi permite o disociere rapidă. Pînă astăzi nu se cunoaşte formula chimică a hemosiderinei. Matioli (1963), comparînd molecula de feritină degradată *in vitro* prin agenţi reductori şi digestie triptică cu hemosiderina, le consideră similare. Moleculele denaturate sînt reţinute în vacuole şi agregate, menţinînd o substructură asemănătoare feritinei, pînă cînd proteina componentă a moleculei este distrusă de enzimele proteolitice. Înlăturarea învelişului proteic favorizează polimerizarea şi precipitarea micelilor de fier şi formarea complexelor amorfe de fier, care caracterizează hemosiderina. Această părere este însă contestată de cercetările lui Wapnick (1970) şi Lipschitz (1971).

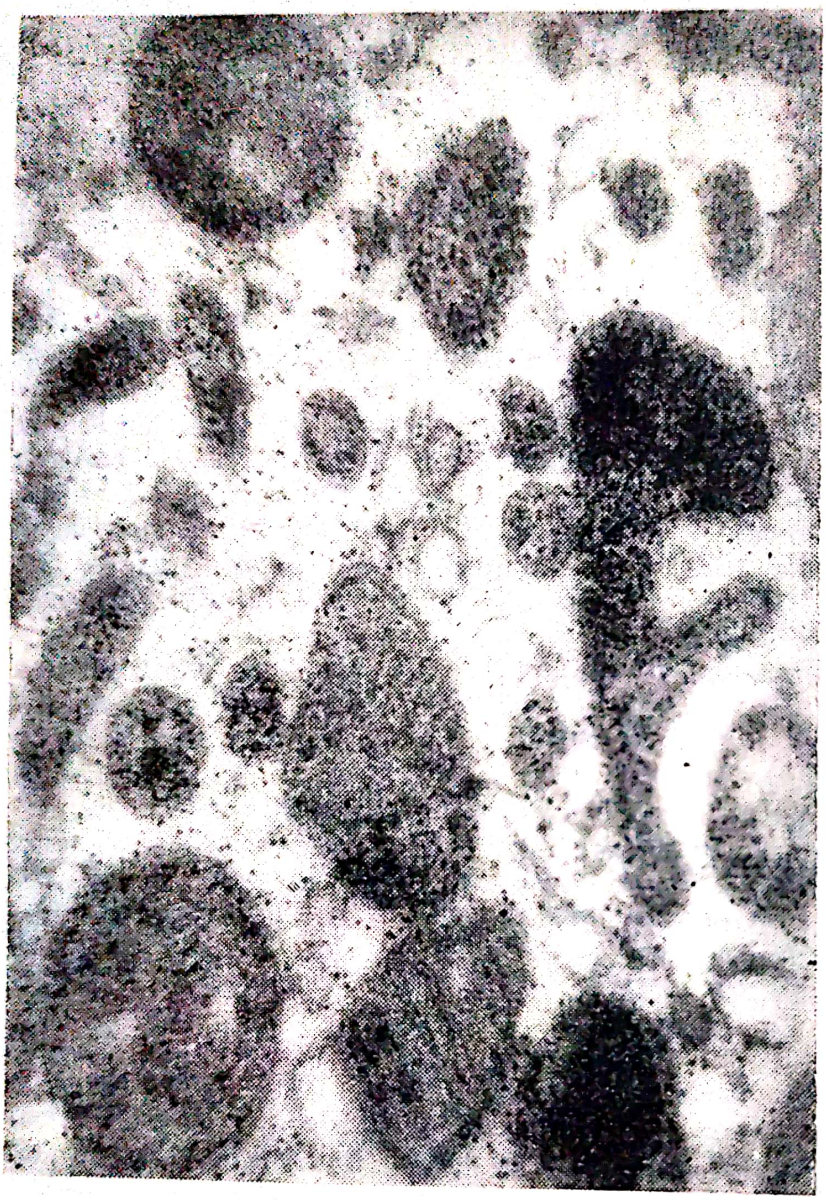


Fig. 2—38. — Hemosiderină provenind din digestia eritrocitară. Prezenţa siderozomilor, mai mult sau mai puţin încărcaţi cu feritină, în molecule dispersate, şi a mitocondriilor fără granule de fier (x 150 000) (după Bessis, 1972).

Izotopistul clasează fierul în compartimente, măsurînd şi urmărind destinul fierului mobil — cu două molecule de fier pe o moleculă de transferină — şi al fierului nemobilizabil din feritină. Dar fierul hemosiderinei — fier de rezervă nemobilizabil sau greu mobilizabil, după sîngerări repetate — scapă pentru moment posibilităţile de investigaţie.

Electronomicroscopistul are avantajul de a vedea direct, în celulele reticulare, moleculele de hemosiderină, sub aspectul unor mase formate din substanţe diferite, în care se găsesc cristale de feritină pură sau

Scanned with OKEN Scanner

grămezi de feritină înconjurate de o membrană (fig. 2-38). O formă mai rar întîlnită este aceea a unei grămezi de compoziţie asemănătoare, dar conţinînd granule foarte fine şi dense, care par să reprezinte fierul într-o formă neferitinică. Se mai găsesc şi corpuri complexe, conţinînd adesea un amestec de substanţe osmofile — probabil lipofuscină —, figuri mielinice şi de alte membrane, glicoproteine întotdeauna înconjurate de o membrană. Unele dintre ele sînt lizozomi secundari (Bessis, 1972).

Sandritter (1966) a arătat că hemosiderina prezintă caractere particulare spectrofotometrice.

Evident că studiile histologice sînt astăzi depăşite, iar studiile biochimice au o valoare relativă din cauza nesiguranţei purităţii structurii hemosiderinei. Un singur exemplu este semnificativ : încercările de a determina procentul de hemosiderină purificată arată valori între 1,5 şi 44% (Wöhler, 1960 ; Shoden, 1960). Compoziţia diferită depinde, probabil, de sursa de hemosiderină şi de procedeul de izolare, Wöhler (1960) consideră că granulele de hemosiderină sînt compuse, probabil, dintr-o stromă proteică, hidroxid de fier şi fosfat de calciu. Partea protidică conţine aminoacizi, dezoxiriboză, guanină. Ea este precipitată de serul de iepure care conţine anticorpi anti-feritină. Bessis (1972) crede că hemosiderina provine din amestecul feritinei şi miceliilor feruginoase cu produşii de digestie, autodigestie sau ai metabolismului celular, ceea ce ar explica variaţiile mari ale compoziţiei sale chimice.

Prin studii cu raze X, Schwietzer găsea, încă din 1953, că uneori granulele de hemosiderină conţin cristale de oxid de fier identice cu limonita şi lepidocrocita. Prezenţa apoferitinei în preparatele purificate de hemosiderină determină pe unii cercetători să considere hemosiderina ca o aglomerare de feritină insolubilă, părere infirmată de constatarea că granulele de hemosiderină conţin, pe lîngă apoferitină, şi alte proteine, acizi graşi, colesterol. Hemosiderina nu ar fi deci o feritină aglomerată, ci o supraîncărcare de fier organic (McKay, 1964). Mai recent, Trump (1973) consideră că acumulările de feritină lizozomală în ficat converg gradat spre formarea de hemosiderină, care rămîne *in situ*. Dealtfel, după părerea lui Arborgh (1974), în supraîncărcările hepatice de fier nu ar exista alte anomalii hepatice, în afara masivei acumulări de granule de fier în lizozomi.

Hemosiderina apare deci ca un amestec extrem de variabil de substanţe şi orice încercare de a obţine pe cale chimică în formă purificată este criticabilă. Orice date noi pe care le-au furnizat electronomicroscopia şi calculele izotopice nu le putem considera, pentru moment, decît instantanee incomplete.

2.2.4.2. ROLUL

Pe lîngă rolul de *rezervă de fier*, hemosiderinei i s-a atribuit şi un rol de *transport* (Wöhler, 1962) — rol discutabil, deoarece mobilizarea fierului din hemosiderină se face cu foarte mare greutate (Millar, 1970).

2.2.5. FLAVOPROTEINELE

Acestea reprezintă o altă categorie de compuşi metabolici de fier neheminic cu funcţie enzimatică. În acest grup se cunosc :

NADH-dehidrogenaza și *succinatdehidrogenaza,* care conțin fier și grupări prostetice flavinice și sînt implicate în metabolismul oxidativ. Succinatdehidrogenaza conține în fiecare moleculă patru atomi de fier.

NADPH-citocrom c-reductaza (NADPH-citocrom P-450-reductaza), care protejează hemoglobina de oxidare în methemoglobină. În suspensiile microzomale hepatice, NADPH-citocrom c-reductaza poate reduce citocromul c, acceptorul său electronic fiziologic — citocromul P-450 și citocromul b_5 (Lu, 1976).

Acidul fumaric-dehidrogenaza, una dintre enzimele ciclului Krebs.

Acidul coenzima A-dehidrogenaza.

Xantinoxidaza, care carbolizează fixarea hidrogenului și oxidrilului apei pe hipoxantină, xantină și pteroide.

Aldehiddehidrogenaza — neasociată structurilor subcelulare (Dallman, 1974).

Sarcomdehidrogenaza (Bagers, 1974).

Fosfotransacetilaza, purtătoare de fier (Bagers, 1974).

Monoaminoxidaza, încă nepurificată, se pare că ar conține fier.

2.2.6. FIERUL NEHEMINIC ÎN LANȚURILE RESPIRATORII

Prezența unor mari cantități de fier neheminic în mitocondriile mamiferelor a fost descoperită de Green, încă din 1957. Observarea fierului neheminic și a acizilor sulfatici labili în cantități echimolare în mai multe proteine sulfoferice, incluzînd și cîteva izolate din lanțul mitocondriilor respiratorii (Palmer, 1972), merită a fi semnalată. Este însă prematur să se sugereze că aceste proteine s-ar găsi în toate lanțurile respiratorii. Lucrările viitoare vor trebui să determine exact numărul și localizarea acestor proteine în lanțurile respiratorii, precum și funcția lor.

2.3. RAPORTURILE DINTRE COMPONENTELE HEMINICE ȘI NEHEMINICE ALE FIERULUI

Din datele prezentate se constată o legătură permanentă între fierul heminic — cu deosebire cel hemoglobinic — și formele neheminice ale fierului, care poate fi rezumată astfel :

În măduva osoasă, splină și uneori în ficat și ganglionii limfatici, celulele reticulare fagocitează hematiile îmbătrînite, dezagregînd hemoglobina. *Fierul eliberat din hemoglobină* este captat de *apoferitina* celulelor reticulare numai cînd fierul plasmatic scade cantitativ. Cînd dezagregarea hematiilor este excesivă — ca în anemiile hemolitice — sau absorbția de fier crește — ca în hemocromatoză —, cantitatea de fier total va crește paralel. Excesul de fier va determina formarea *feritinei* suplimentare, depusă sub formă de agregate mai mult sau mai puțin pure sau de *hemosiderină.* Cînd cantitatea de fier total este *diminuată,* fierul este *integrat în eritroblast.* Cînd cantitatea de fier este normală, dar există *tulburări în sinteza hemoglobinei* — ca în talasemii, anemii hipocrome hipersideremice —, microscopul electronic pune în evidență

Scanned with OKEN Scanner

fier blocat în interiorul mitocondriilor eritroblaștilor, pe care celula nu-l poate utiliza.

Pătrunderea fierului în eritroblast se face în cea mai mare parte prin intermediul *transferinei.* Înaintea eliberării fierului spre precursorii eritrocitari, transferina este fixată pe reticulocite (1 ml reticulocite fixează 75 μg transferină pe receptorii specifici ai membranei, față de 0,6 μg/ml pe eritrocite) (Katz, 1970). Este posibil ca unul dintre locurile de fixare a fierului pe transferină să fie preferențial destinat eritroblastului. O altă parte a fierului care provine din feritina celulei reticulare pătrunde probabil, prin *rofeocitoză* în eritroblaștii din jurul celulei reticulare.

Scanned with OKEN Scanner

3

ETAPELE METABOLICE ALE FIERULUI

La sfîrşitul secolului trecut au început să se cristalizeze cîteva concepţii asupra diferitelor balanţe metabolice. Încă de atunci s-a întrevăzut că soarta fierului în organism este cu totul diferită de a celorlalte componente organice. După ingestii experimentale sau injecţii de fier în doze mari, acesta apărea sub formă de aglomerări de micelii în macrofage, vilozităţile intestinale şi celulele epiteliate ale intestinului subţire. S-a considerat că intestinul este locul de absorbţie şi excreţie a fierului.

Studiul metabolismului fierului a apărut însă foarte complicat, din cauza lipsei unei metode precise de măsurare a absorbţiei şi excreţiei fierului. Pînă în 1939, la dispoziţia acestor studii au stat numai rezultatele izvorîte din cercetările balanţei chimice a fierului (McCance, 1937). Una dintre metodele utilizate — dozarea fierului în hrană şi materii fecale — a dat rezultate excelente, în mare parte confirmate de procedeele experimentale moderne. Metoda era însă foarte laborioasă, iar pentru dozarea fierului alimentar, nu lipsită de erori. O altă metodă chimică — sideremia — a arătat că absorbţia fierului prin intestin, după administrarea *per os* a unei doze determinate de fier, nu este comparabilă cu cea după ingerarea fierului alimentar. Concluziile asupra absorbţiei fierului rezultate din studiul fierului plasmatic erau deci lipsite de valoare practică.

Introducerea fierului radioactiv în domeniul biologic experimental în 1939 a oferit noi posibilităţi de studiu, mai ales după fabricarea fierului radioactiv cu activitate specifică ridicată şi perfecţionarea aparatelor de înregistrare. Cînd izotopii de fier radioactiv ^{55}Fe şi ^{59}Fe au putut fi disponibili, ei au fost utilizaţi pentru determinarea prezenţei radiofierului în hematiile circulante (Bothwell, 1958) şi a radioizotopului neabsorbit şi excretat în materiile fecale. Punerea la punct a cercetărilor cu radioizotopi a creat astfel noi posibilităţi de a le studia absorbţia şi excreţia razelor gamma. Prin metode tehnice recente se pot măsura direct absorbţia în corp a radiofierului administrat oral, pierderile de hematii

Scanned with OKEN Scanner

marcate în hemoragii şi turnoverul fierului în absenţa unei hemoragii importante (Najean, 1969) (vezi şi p. 11 — izotopii fierului — şi p. 121 — ferokinetica).

La studiul amănunţit al aspectelor variate ale metabolismului fierului în organism contribuie şi alte metode. Astfel fierul circulant plasmatic poate fi măsurat prin metoda Ramsey, capacitatea latentă de saturare a transferinei prin tehnica colorimetrică a fier-transferinei, fierul din măduva osoasă se calculează prin metoda Gomori, dozarea hemoglobinei prin procedeul cianmethemoglobinei, numărătoarea hematiilor, ca şi volumul sîngelui, prin determinări electronice etc.

Tehnica de studiu a absorbţiei şi eliminării fierului prin urmărirea circuitului ^{59}Fe cu un cristal detector de NaI sau fosfor (Price, 1962), a permis cunoaşterea ritmului activităţii metabolice a fierului, începînd de la cîteva ore de la administrarea orală a 1—10 μCi ^{59}Fe şi pînă la 90—100 de zile de la ingestie. S-a putut stabili astfel că absorbţia normală a radiofierului se găseşte între anumite limite (5,7—24,7%), dar că în prezenţa unei poliglobulii procentul de absorbţie poate creşte imens (pînă la 96,9%). Excreţia normală a radiofierului atinge 0,173% zilnic între 20 şi 100 de zile, este scăzută în anemiile aplastice (în medie 0,100%) şi poate fi practic nulă în poliglobulii (0,044—0%).

Studiul absorbţiei de ^{59}Fe la şobolanii cărora li se producea o carenţă de fier, printr-un regim alimentar semisintetic, a arătat o creştere a absorbţiei radiofierului cu atît mai mare, cu cît deficitul de fier era mai pronunţat (McCall, 1962 ; Vevera, 1966, 1967). Prin aceste experienţe s-a confirmat că orice carenţă de fier se însoţeşte de o importantă absorbţie de fier anorganic, sub formă ferică sau feroasă, precum şi de o întîrziere a eliminării fierului neabsorbit.

Dietele experimentale carenţate în fier au dovedit că o mare parte din tulburările de metabolism al fierului se datoresc unui defect nutriţional. Defectele metabolice pot exista astfel în oricare din etapele metabolismului fierului, respectiv de la prima serie de modificări care încep în stomac — unde fierul este transformat într-o formă absorbabilă — şi pînă la utilizarea sau excreţia lui.

Ciclul metabolic al fierului cuprinde 5 etape : *absorbţia, transportul, utilizarea, depozitarea şi excreţia.*

Reglarea cantităţilor de fier este dominată de etapa absorbţiei, care, pe de o parte, asigură nevoile crescute de fier ale anumitor perioade de viaţă — copilărie, pubertate, sarcină, alăptare —, iar pe de altă parte înlocuieşte pierderile de fier fiziologice — menstre, naştere — sau patologice.

Etapele metabolice ale fierului sînt corelate atît între ele, cît şi cu formele de existenţă a compuşilor de fier (fig. 3-1).

Corelaţiile dintre etapele metabolice vor fi analizate la descrierea fiecărei etape în parte. Corelaţiile cu formele de prezentare sînt dovedite de constatarea că fiecărei etape, cu excepţia excreţiei, îi corespunde un anumit compus de fier. Fierul de absorbţie este reprezentat, posibil, de feritină, fierul de transport — de transferină, fierul utilizat —

Scanned with OKEN Scanner

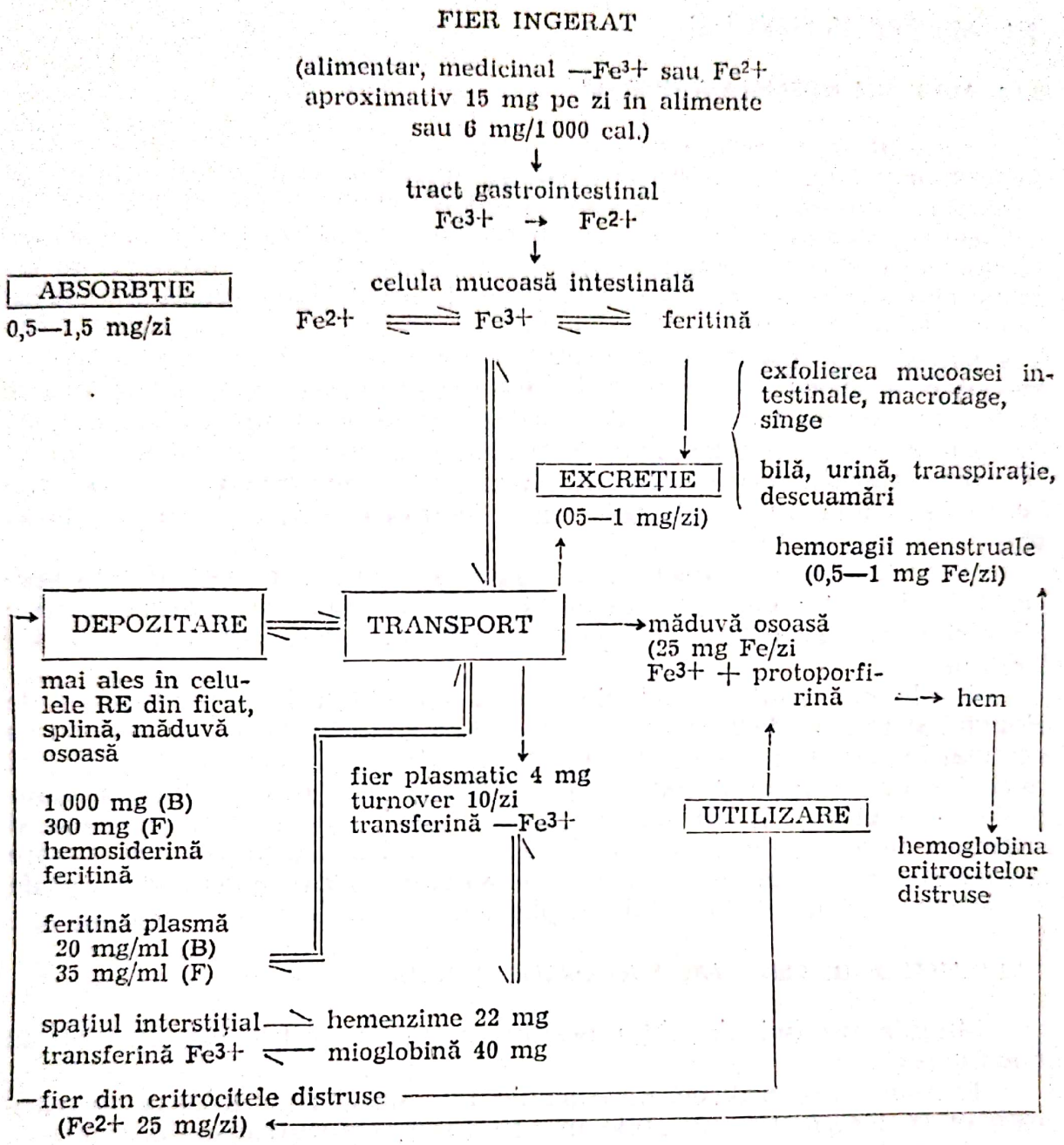


Fig. 3—1. — Etapele metabolice ale fierului, la un adult normal de 70 kg (modificat după Herbert, 1975).

de compușii heminici, fierul de depozit — de feritină și hemosiderină.

Compușii de fier ai fiecărei etape au un rol funcțional bine definit. Fierul de absorbție reglează mecanismul de accelerare sau încetinire a absorbției, în raport cu nevoile sau pierderile de fier ale organismului. Fierul de transport reprezintă o constantă fiziologică, cu rol de legătură între celelalte sectoare. Fierul utilizat în biosinteza compușilor heminici le determină un rol funcțional specific, cu deosebire în procesele de oxidoreducere. Fierul de depozit constituie rezerva organismului.

3.1. ABSORBȚIA FIERULUI

3.1.1. ABSORBȚIA NORMALĂ A FIERULUI

Procesul de absorbție a fierului din alimentație trece prin *trei etape anatomice* succesive. Prima etapă — *intralumenală* —, în care fierul alimentar este supus acțiunii sucului gastric și duodenal, pregătește fierul pentru absorbție. Informații mai recente sugerează că fierul pătruns în stomac în diverși compuși organici alimentari intră în procesul de digestie sub forme de săruri ferice solubile, care trebuie ori să fie reduse în ioni ferici, ori chelate într-o valență ferică sau feroasă, pentru a menține stabilitatea și a grăbi absorbția (Brown, 1975). În a doua etapă — *mucozală* —, fierul este captat de celulele mucoasei intestinale. O mare parte din fier este transportat în celulă și eliberat în circulație. Ceea ce rămîne în celulă este legat de proteina acceptoare — apoferitina — cu care formează feritina. În ultima etapă — *corporeală* —, fierul eliberat din celula intestinală este legat de transferină, cu care circulă în plasmă (Brozovič, 1975).

Deși etapele intralumenală și corporeală nu iau parte strict la procesul de absorbție, ele sînt inseparabile de etapa mucozală, deoarece orice alterări care s-ar petrece în aceste stadii pot afecta profund absorbția fierului.

Bazele cunoștințelor actuale asupra absorbției fierului, fundate de Botwell și Finch (1962) și de Crosby (1963), sînt lărgite azi de rezultatele cercetărilor lui Conrad (1970), Fairbanks (1971), Jacobs (1970—1976) și alții. De aceea, în acest capitol vor fi arătate mai ales rezultatele cercetărilor din ultimii 7—10 ani, de cînd, dealtfel, s-a redefinit oarecum și noțiunea de absorbție a fierului, în sensul unui dublu proces : de captare a acestui element de către celulă — așa-zisa captare mucozală — și de transfer al său direct din celulă în plasmă.

3.1.1.1. METODE DE CERCETARE A ABSORBȚIEI FIERULUI

Studiile privind absorbția fierului pot fi împărțite convențional în două grupe :

1. studii care utilizează săruri de fier simple, ca sulfatul feros, și care oferă informații aplicabile în utilizarea terapeutică a fierului ;
2. studii care măsoară absorbția fierului din alimente. Metodele de cercetare ale absorbției privesc balanța fierului, apariția fierului în plasmă și încorporarea fierului în eritrocite (Brozovič, 1975).

Utilizarea fierului radioactiv a înlesnit mult efectuarea acestor studii, mai ales de cînd a devenit posibilă măsurarea radioactivității întregului corp al animalelor de experiență. Prin introducerea ^{59}Fe sub diverse forme (hrană, săruri anorganice, hemoglobină etc.) într-o ansă intestinală izolată, s-a putut studia, cu destulă precizie, absorbția intestinală în condiții experimentale variate. Din păcate, datorită unor condiții care modifică mult factorii fiziologici (absența sucului gastric, a motilității intestinale normale etc.), rezultatele sînt dificil de extrapolat la om. Cu toate metodele moderne de cercetare — cele mai recente putînd ur-

Scanned with OKEN Scanner

mări circuitul fierului radioactiv în întreg organismul uman — rămîn, pe lîngă aspectele bine stabilite, şi multe încă discutabile sau chiar de neînţeles. Cîteva din datele cunoscute asupra absorbţiei fierului vor fi analizate în continuare.

3.1.1.2. FACTORII CARE INFLUENŢEAZĂ ABSORBŢIA

3.1.1.2.1. Factorii intralumenali

3.1.1.2.1.1. Formele chimice de absorbţie a fierului

Pînă în 1960, toate lucrările publicate subliniau ca un fapt sigur că fierul nu se absoarbe decît sub formă bivalentă. Sub această formă este menţinut pînă în ultima porţiune a jejunului şi în ileon, unde, sub influenţa mediului alcalin, fierul bivalent este oxidat, formîndu-se complexe insolubile. Părerea emisă iniţial de Heubner, potrivit căreia fierul se absoarbe numai sub formă bivalentă — părere care l-a condus dealtfel la preconizarea tratamentului anemiei prin carenţă de fier cu săruri feroase — a fost confirmată de experienţele cu acid α α dipiridil, efectuate pe şobolani, de către Lintzel, şi de probele terapeutice. Acelaşi autor, administrînd săruri bivalente de fier, obţinea o acţiune terapeutică fermă, demonstrată de apariţia în anemiile feriprive a crizei reticulocitare intense, a remisiunii hematologice şi clinice (cit. de Hemmeler, 1959).

Puterea de absorbţie mai mare a fierului feros poate fi atribuită marii lui solubilităţi la pH-ul conţinutului intestinal. Creşterea pH-ului reduce absorbţia sărurilor de fier, ca şi a fierului conţinut în ouă, vegetale sau feritină. Absorbţia acestor forme de fier creşte prin modificarea pH-ului spre aciditate sau prin adăugarea unor compuşi care ameliorează solubilitatea, prin reducerea fierului în formă feroasă sau prin formarea de chelatori uşor detaşabili (Turnbull, 1974).

Experienţele cu fier radioactiv ale lui Dubach, Callender (1963) şi Moore (1961—1974) au arătat că posibilitatea de absorbţie a fierului bivalent este egală cu a fierului trivalent. Toate aceste constatări par concordante, dar numai la individul normal, unde prezenţa unei secreţii gastrice nemodificate favorizează absorbţia normală a fierului, chiar după administrarea de fier feric. Deci, indiferent de forma de administrare a fierului, absorbţia este posibilă, dacă nu există modificări structurale sau funcţionale gastrice. Această constatare lasă să se înţeleagă că la indivizii normali există în stomac factori capabili de a transforma fierul ingerat într-o formă absorbabilă. Părerea aceasta a fost dealtfel confirmată de cercetările lui Forth (1973), care arată că o parte a fierului feric începe să fie redus în formă feroasă, în primele 15 minute de la contactul cu mucoasa intestinală.

Experienţele lui Bannerman (1962) cu radiofosfor, făcute pe şobolani, au adus noi contribuţii la clarificarea formei chimice a fierului absorbit. Ele au confirmat faptul cunoscut că forma obişnuită de absorbţie a fierului este cea feroasă, dar în carenţele de fier fierul poate fi absorbit în aceeaşi măsură şi sub formă ferică. De asemenea, cînd se dau experimental doze crescînde de fier feros de la 5 la 1 000 μg, are loc o creştere

Scanned with OKEN Scanner

progresivă a absorbţiei în raport cu cantitatea administrată, indiferent dacă şobolanii prezintă o supraîncărcare sau deficit de fier. Relaţia între cantitatea de fier administrată şi cantitatea absorbită sugerează că în acest fenomen pot fi active două mecanisme — fie o simplă difuziune, fie un transportor (fig. 3-2).

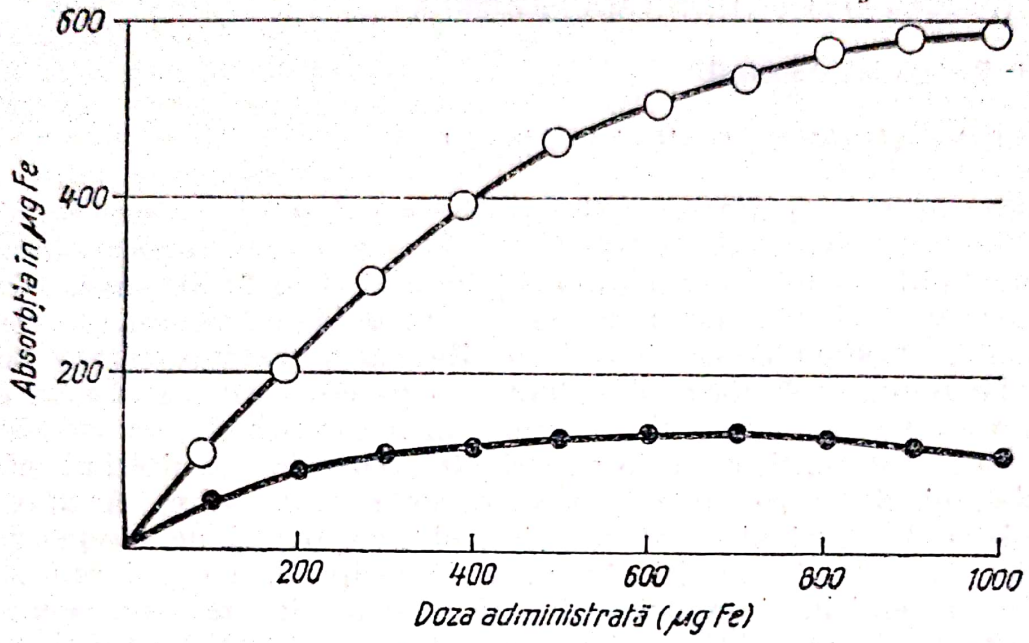


Fig. 3—2. — Absorbţia dozelor crescînde de fier feros la şobolanii cu carenţă de fier (o) şi supraîncărcare de fier (●) (după Bannerman, 1962).

Concluzia actuală este că mucoasa poate absorbi atît fierul feros, cît şi pe cel feric sau heminic (Turnbull, 1974) ; nu este exclusă existenţa unor receptori specifici pentru fier la suprafaţa celulelor mucozale (Hubers, 1971).

3.1.1.2.1.2. Absorbţia fierului anorganic

Rolul agenţilor reductori sau precipitanţi.

1. Rolul acidului ascorbic, al acidului nicotinic şi al acidului folic. Rolul *acidului ascorbic* asupra absorbţiei de fier este dependent de regimul alimentar. Dacă acidul ascorbic este adăugat unei alimentaţii bogate în proteine şi apă, dar carenţiată în fier, absorbţia de fier creşte. Acidul ascorbic creşte absorbţia ambelor forme de fier, ca şi a fierului vegetal şi din ouă (Sayers, 1973). Efectul stimulator al acidului ascorbic în absorbţia de fier este parţial legat de reducerea fierului în formă solubilă feroasă şi de formarea unor chelatori solubili fier-ascorbat (Jacobs, 1969 ; Höglund, 1970). Acidul ascorbic creşte şi absorbţia fierului feritinic (Heinrich, 1971), afectează absorbţia fierului hemoglobinic (Martinez-Torres, 1971) şi descreşte fixarea fierului de către fosfoproteine (Peters, 1971). Dacă la o alimentaţie obişnuită se adaugă un surplus de vitamină C, absorbţia de fier descreşte (Sörensen, 1965). Absorbţia de fier este crescută însă şi în carenţele experimentale de acid ascorbic (Banerjee, 1965). În aceste

Scanned with OKEN Scanner

situații, administrarea de fier nu corectează anemia. Aceste rezultate experimentale lasă să se întrevadă că producerea anemiei hipocrome hiposideremice nu se datorează unui deficit de absorbție a fierului, ci unui deficit de utilizare a fierului absorbit în cantități suficiente.

Rolul *acidului nicotinic* în absorbția fierului nu este concludent demonstrat. Doczy (1959), asociind la fierul redus prin hidrogen și o doză orală de 0,10 g acid nicotinic, obține un nivel al sideremiei constant peste 200 $\mu g\%$. Acidul nicotinic provoacă secreția de acid clorhidric și se poate presupune că el catalizează în cursul absorbției și reacțiile biochimice din celulele mucoasei intestinale, la fel ca multe alte procese de oxidoreducere metabolică.

Rolul *acidului folic*. O serie de autori au comunicat asocieri ale cirozei cu supraîncărcare de fier și deficit de acid folic. S-a sugerat că insuficienta folosire prin descompunere a acidului folic existent în produsele alimentare (Bruckner, 1963) sau reducerea depozitelor de folați (Eichner, 1973) pot cauza, la bolnavii cu ciroză etilică, creșterea absorbției de fier, cu apariția hemosiderozei secundare.

Experimental, la șobolani, adăugarea de acid folic în alimentația supraîncărcată cu fier împiedică dezvoltarea cirozei și acumularea depozitelor de fier în miocard și pancreas (MacDonald, 1965). Clinic, se poate stabili, uneori, o legătură între activitatea folatului seric sau concentrația de vitamină B_{12} și absorbția de fier la pacienții cu depozite de fier normale sau scăzute, ca și la bolnavii de ciroză hepatică (Olatunbosun, 1970).

2. *Influența glucidelor și a altor agenți reductori.* Rolul glucidelor ferochelatoare — manitol, sorbitol, fructoză — în absorbția fierului a făcut obiectul de studiu al multor lucrări (Charley, 1963 ; Pollack, 1964 ; Sörensen, 1965 ; Will, 1970 ; Bates, 1972 și alții). Majoritatea cercetătorilor ajung la concluzia că hidrocarbonatele cresc considerabil absorbția de fier. Dintre glucide, fructoza crește absorbția intestinală și depunerea fierului în ficat și splină, deoarece formează chelați de fier, care rămîn solubili și la un pH alcalin. În concentrații mari, fructoza permite polimerizarea hidrolitică a fierului trivalent în soluții neutre, dar polimerii obținuți sînt mult mai mici decît cei observați în mediul de citrat (Bates, 1972). Fructoza reduce astfel fierul trivalent în fier bivalent, dar viteza reducerii este mult mai mică decît ritmul de disociere a polimerilor.

Aceste rezultate conduc la concluzia că metabolismul fructozei este răspunzător de modificarea absorbției de fier. Pollack (1965) consideră că metabolismul fructozei și produșii finali ai glicolizei — acidul piruvic și acidul lactic — afectează absorbția fierului prin producerea de NADPH, care acționează ca un agent reductor intracelular. NADPH înlesnește astfel absorbția de fier, reducînd ionul feric din celula mucoasă intestinală sau păstrînd ionul feros în această stare. Plecînd de la această concluzie, s-a studiat mai departe rolul unor agenți reductori, ca hidrochinona sau cisteina, în absorbția fierului (Pollack, 1964). Studiile efectuate au arătat că agenții reductori au un rol suplimentar, crescînd absorbția fierului independent de influența altor factori care acționează în același sens.

Alte glucide — ca glucoza sau galactoza — nu influențează absorbția fierului. Amidonul — polizaharid macromolecular compus din amiloză și amilopectină — scade absorbția fierului anorganic (Thomas, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

3. *Rolul fosforului și al calciului.* La animalele de laborator, absorbția intestinală de fier este invers proporțională cu conținutul în fosfor al alimentelor, iar la om absorbția de fier crește dacă alimentația are un conținut redus de fosfor (Hegsted, 1949 ; Hallberg, 1967). La om absorbția de fier din gălbenușul de ou se face într-un procent scăzut, din cauza complexelor fosfatice sau fosfoproteice (Moore, 1965). Plecînd de la aceste observații, s-a propus administrarea de fosfați în tratamentul hemocromatozei.

În cantități mici, calciul pare să crească absorbția de fier, probabil prin combinarea cu fosfații, dar în cantități mari reduce absorbția (Dunn, 1968).

4. *Rolul unor medicamente.* Cea mai mare parte a substanțelor farmaceutice nu au un rol bine definit asupra absorbției de fier. Există însă două grupe de substanțe care inhibă absorbția fierului (Brozovič, 1975) :

— *substanțe chelatoare specifice,* ca desferioxamina, care reduce absorbția fierului la normali, la cei cu anemie prin carență de fier și hemocromatoză ; EDTA și DTPA, care au același efect la normali. Acești chelatori reduc absorbția de fier alimentar la jumătate, variațiile procentuale fiind dependente de balanța legăturilor în lumen și de receptorii de fier în celulele mucoase (Martinez-Torres, 1971 ; Forth, 1973) ;

— substanțe ca trisilicatul de magneziu, hidroxidul de aluminiu, carbonatul de calciu, colestiramina, care reduc absorbția de fier printr-o acțiune *nespecifică,* de formare a unor complexe insolubile. Administrarea simultană de fier și tetraciclină determină o absorbție dificilă a ambelor medicamente, datorită probabil formării de chelatori de fier neutilizabili în lumenul intestinal (Neuvonen, 1970 ; Greenberger, 1973).

Substanțe farmaceutice care *cresc* absorbția dozelor terapeutice de fier sînt acidul ascorbic și acidul succinic (Hallberg, 1971).

5. *Rolul altor metale.* Un capitol mai nou deschis în etapa de absorbție a fierului îl reprezintă relația fierului cu unele metale existente în cantități mici în organism. Numărul lor este în permanentă creștere — vanadiu, crom, mangan, cobalt, cupru, zinc, molibden, cositor, plumb — ultimul avînd se pare un rol aparte în metabolismul fierului (Frieden, 1972). Ei pot forma multe complexe, care iau parte într-o oarecare măsură la reacțiile de oxidoreducere. Multe interacțiuni dintre aceste metale și fier au loc în procesele de transfer de membrană și în transportul metalelor (Worwood, 1974). Absorbția unor metale ca zinc, cobalt, mangan sau nichel crește în cursul carențelor de fier, paralel cu creșterea absorbției intestinale a fierului (Forth, 1970). Se pare că absorbția fierului nu este influențată de prezența cuprului sau a ceruloplasminei — proteină plasmatică conținătoare de cupru (Brittin, 1969). Excesul de zinc reduce absorbția de fier (Underwood, 1971).

Deficitul de fier crește absorbția plumbului, iar simptomele intoxicației cu plumb apar mai frecvent la persoanele cu anemie prin carență de fier (Six, 1972). Absorbția de fier apare crescută la pacienții cu intoxicație cronică cu mangan (Mena, 1969).

Rolul secreției digestive.

1. *Rolul secreției gastrice.* Sînt destul de multe păreri contradictorii asupra efectului secreției gastrice în absorbția fierului, dar există puține

Scanned with OKEN Scanner

dubii în ceea ce privește importanța acidului clorhidric. Pacienții cu anemie prin deficit de fier și secreție normală de acid clorhidric absorb mai mult fier decît cei cu aclorhidrie histaminorefractară. Absorbția de fier crește însă la bolnavii cu aclorhidrie completă, dacă doza de fier este administrată împreună cu soluție de HCl 0,05 N. Aceste rezultate duc la concluzia că acidul clorhidric ar interveni ca un agent reductor și solubilizant al fierului (Jacobs, 1966 ; Hawkins, 1976).

Dar observațiile lui Sörensen (1965) atestă o scădere a absorbției fierului la bolnavii de ulcer gastroduodenal cu hipersecreție gastrică și hiperaciditate, iar Walz (1970) demonstrează că la rezecații gastrici absorbția sărurilor feruginoase anorganice este normală, neaccelerată de acidul clorhidric și nici încetinită de aclorhidrie, uneori chiar în prezența aclorhidriei absorbția fierului este mai crescută (Heinrich, 1971 *a*).

Cu toate rezultatele cercetărilor actuale care încearcă să infirme rolul acidului clorhidric în absorbția fierului, nu trebuie uitat rolul defavorabil al aclorhidriei în anemia pernicioasă, afecțiune în care absorbția fierului este de două ori mai redusă decît la normali (19,8, față de 32,2%) (Cook, 1964), probabil din cauza tendinței ionului feric de a precipita la un pH mai mare de 5, legîndu-se de o substanță cu greutate moleculară mare — posibil o mucoproteină —, care este prezentă normal în secreția gastrică (Glover, 1971). În aceste situații asocierea de suc gastric normal produce o însemnată creștere a absorbției de fier.

Un număr de lucrări mai recente au sugerat că secreția gastrică conține un *factor intrinsec,* care ar *controla* absorbția fierului în stările de hipo- sau hipersideroză.

O ipoteză contrară acestora și bazată pe izolarea unei substanțe fixatoare de fier cu greutate moleculară mare din secreția gastrică — *gastroferina* — susține că această substanță acționează ca un *inhibitor al absorbției de fier.* Această ipoteză aduce ca argumente hemocromatoza, care ar fi un defect metabolic genetic cauzat de o secreție insuficientă de gastroferină, și anemia prin deficit de fier, în care descreșterea secreției de gastroferitină ar atrage o stimulare a absorbției fierului alimentar (David, 1967 ; Deller, 1969).

Experimental, *in vitro,* sucul gastric uman are posibilitatea de a forma un complex care ionizează fierul, care rămîne solubil la un pH neutru. Fracțiunea care fixează fierul a putut fi izolată și purificată. Ea este o mucoproteină cu greutatea moleculară de 350 000 (Davis, 1970), formată din 15% proteine și 85% hidrocarbonate, putînd fixa 6% fier (Multani, 1970 ; Brown, 1975). În prezența unor chelatori puternici ca cisteina sau acidul ascorbic, fierul este detașat de mucoproteina fixatoare, pentru a forma un complex de fier cu greutate moleculară mică (Glover, 1971).

Specificitatea unui factor gastric de fixare a fierului este însă contestată de alți cercetători (Jacobs, 1969 ; Powell, 1970).

În concluzie, există încă îndoieli asupra faptului că absorbția fierului anorganic ar fi inhibată de o secreție modificată de acid clorhidric și afectată de unul sau mai mulți factori din secreția gastrică, a căror acțiune este încă controversată (Brozovič, 1975).

2. *Rolul secreției pancreatice.* Absorbția crescută de fier în cursul pancreatitelor cronice severe și revenirea la valori normale după vinde-

Scanned with OKEN Scanner

carea bolnavilor (Davis, 1962), creşterea absorbţiei de fier la cirotici şi reducerea ei după administrare de pancreozimină sau secretină (Callender, 1963 ; Kavin, 1967), creşterea absorbţiei şi depozitării de fier după ligaturarea experimentală a canalului Wirsung, la animalele cărora li se provocau leziuni pancreatice prin administrare de etionină (Kinney, 1955) lăsau să se înţeleagă că absorbţia fierului este inhibată de un compus neidentificat al secreţiei pancreatice. Davis (1967) considera chiar că pancreasul ar avea un rol important în patogeneza hemocromatozei.

Alte cercetări ajung însă la concluzia că secreţia pancreatică ar avea un rol indirect în absorbţia fierului. Digestia polipeptidelor de către enzimele pancreatice duce la formarea aminoacizilor şi dipeptidelor în porţiunea proximală a jejunului, care, la rîndul lor, ar creşte absorbţia de fier (Conrad, 1967). Benjamin (1967) crede că scăderea secreţiei bicarbonatului de către secreţia exocrină pancreatică ar fi cauza unei absorbţii excesive de fier.

3. *Rolul secreţiei biliare.* Ligatura experimentală a canalelor biliare inhibă absorbţia fierului (Conrad, 1968). Favorizarea absorbţiei fierului de către bilă s-ar datora solubilizării fierului anorganic de către componenţi biliari (Jacobs, 1970). Totuşi administrarea de bilă la şobolanii cu deficit de fier nu are vreun efect terapeutic favorabil (Brozovič, 1975).

Influenţa aminoacizilor.

Modul în care proteinele îşi exercită acţiunea asupra absorbţiei de fier nu este cunoscut, dar s-a presupus că unul sau altul dintre aminoacizii esenţiali ai proteinelor din alimentaţie ar favoriza, în diferite grade, absorbţia fierului. Experienţele lui Kroe (1963) cu aminoacizi esenţiali separaţi şi încorporaţi în soluţii de fier radioactiv au arătat că toţi aminoacizii produc o creştere a fierului seric şi a depunerii fierului în ficat. Lizina, acidul glutamic, asparagina determină o importantă creştere a absorbţiei. Efectul metioninei, prolinei, serinei şi fenilalaninei este mai slab, iar histidina are o acţiune stimulantă, dar întîrziată. Se pare că aminoacizii ar acţiona ca agenţi chelatori, extrăgînd fierul şi acţionînd ca vehiculi în absorbţia intestinală (Van Campen, 1973). Cercetările experimentale făcute de Kent (1964), MacDonald (1965), Vevera (1966) au arătat însă că un regim carenţat de proteine produce la animale o absorbţie foarte crescută de fier. Fierul absorbit în exces nu era utilizat normal în sinteza hemoglobinei — în primul rînd din cauza unei sinteze defectuoase de globină —, fiind stocat excesiv în organele de depozit sau în alte ţesuturi (vezi „Hemocromatoza experimentală"). Aceleaşi modificări ale eritropoiezei, dar însoţite de o depresie a absorbţiei fierului, după un deficit proteic experimental sînt semnalate de Enwownu (1972).

Rolul alcoolului.

Observaţiile clinice au arătat că procentul de hemocromatoză este mult mai mare la ciroticii alcoolici, decît la cei care nu consumau alcool. MacDonald (1965) considera chiar că hemocromatoza nu este altceva decît o variantă a cirozei alcoolice, la care creşterea excesivă a absorbţiei şi depozitării de fier este favorizată de conţinutul în fier al băuturilor alcoolice, al ustensilelor de gătit şi al medicamentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Din studiile publicate asupra absorbției fierului în prezența alcoolului este de reținut — pe lîngă alte lucrări valoroase — și studiul lui Cachin (1962) pe 428 de alcoolici, dintre care 72 prezentau încărcare cu fier a celulelor Kupffer. Supraîncărcarea cu fier — mai ales hepatică — nu putea fi decît consecința unei absorbții crescute de fier, favorizată de consumul prelungit de băuturi alcoolice. O comunicare a Serviciului de sănătate din Australia (cit. de Tyrer, 1966) arată că fiecare litru de băutură alcoolică conține fier între 0,2 mg (bere) și 3,3 mg (vin de Porto). Toleranța fierului în vinul roșu poate ajunge însă la 10 mg/litru, iar pentru vinul alb pînă la 20 mg/litru (Nyssen, 1968). Experiențele pe șobolani au arătat că absorbția prelungită de alcool produce o încărcare masivă de fier în organism, provocînd într-un timp mult mai scurt hemocromatoza experimentală (Goldberg, 1960). La oameni, consumul fiecărui litru de vin poate antrena o absorbție de 8—20 mg fier din alimentație.

Alcoolul crește absorbția fierului la cei cu secreția gastrică normală. Un efect asemănător nu a fost găsit și la persoanele cu achilie histaminorefractară (Charlton, 1964). Aceste constatări sugerează că efectul alcoolului în absorbția de fier ar fi datorat stimulării secreției de acid clorhidric în stomac (vezi și pag. 202).

3.1.1.2.1.3. Absorbția fierului hemoglobinic

Interesul cercetărilor absorbției fierului hemoglobinic a fost determinat de faptul că cea mai mare parte a fierului alimentar se află sub formă de hemoglobină și mioglobină (Martinez-Torres, 1971). În lumenul intestinului subțire, hemoglobina este separată în hem și globină de către enzimele proteolitice. Fierul este eliberat printr-o acțiune enzimatică, intrînd în mecanismul de transfer celular mucozal (Weintraub, 1968). Waxman (1968) consideră că în secreția gastrică există un factor capabil să acționeze în absorbția fierului hemoglobinic. Este posibil ca acest factor să fie o glicoproteină gastrică, cu rol de transportor intestinal al hemului, asemănător factorului intrinsec pentru vitamina B_{12}.

Absorbția fierului hemoglobinic este scăzută la pacienții cu anemie prin deficit de fier și neinfluențată de asocierea acidului ascorbic (Heinrich, 1969).

3.1.1.2.1.4. Absorbția fierului alimentar

În afara nou-născutului, care își capătă fierul din depozitele de fier ale mamei, în tot restul vieții fierul provine din surse alimentare (vezi fig. 3-3). Alimentația zilnică obișnuită cuprinde în medie 10—15 mg fier feric, din care se absorb 5—10% (cu limite între 1,7 și 40,3%) (Layrisse, 1971). Aceste cifre au o valoare aproximativă, ele reprezentînd media datelor obținute din diverse surse de informare. De fapt, cantitatea de fier din alimentația zilnică și procentul de fier absorbit sînt extrem de variabile, depinzînd de felul alimentației. Din fierul conținut în salata verde, spanac și porumb se absorb 1,7—7,9%, iar din fasole soia, carne de vițel sau pește, 15,6—40,5% (Layrisse, 1969 ; Brown, 1975) (fig. 3-3).

Scanned with OKEN Scanner

Aceste procente cresc dacă în alimentație se adaugă suc de portocale sau băuturi alcoolice (Callender, 1970). Absorbția fierului din ou este doar de 10%. Oul inhibă și absorbția fierului din alte surse alimentare, dar nu interferează cu absorbția fierului hemoglobinic. Această acțiune se pare că este condiționată de marea concentrație în fosfo-

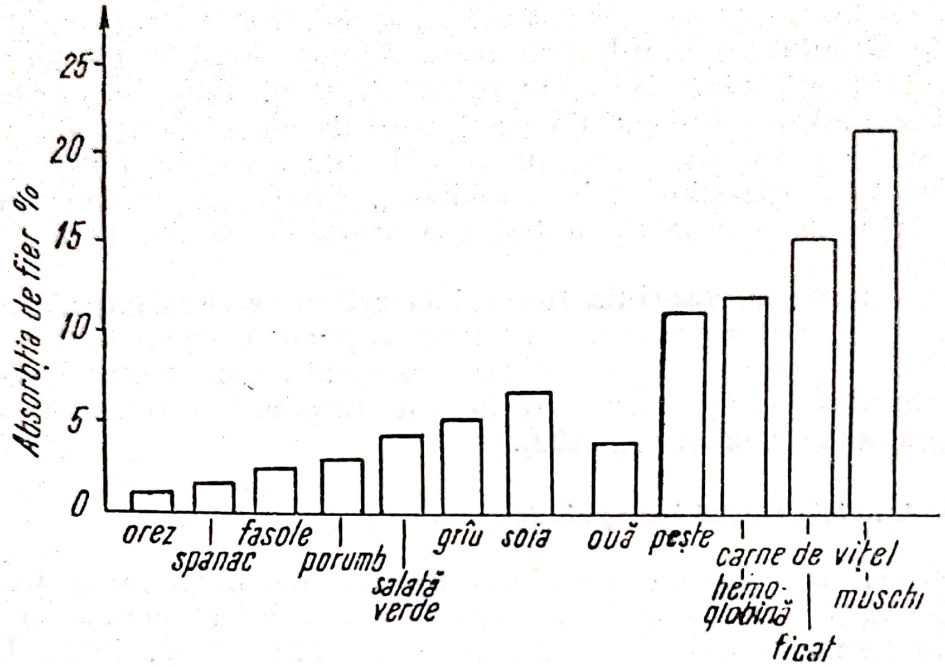


Fig. 3—3. — Absorbția fierului alimentar (după Layrisse, 1971 — modificat de Brozovič, 1975).

proteine a gălbenușului de ou, deoarece albușul nu afectează absorbția (Callender, 1970). Procentul redus al fierului absorbit din ouă și vegetale sugerează că există un mecanism comun de absorbție pentru aceste alimente. Acest proces începe cu masticația și apare mai evident în stomac, unde fierul este detașat din complexele neheminice de digestia peptică. Acest fier — spre deosebire de fierul provenit din hemoglobină sau carne — va fi redus, extras sau făcut insolubil, în funcție de substanțele care vor acționa asupra lui (Cook, 1972 ; Layrisse, 1972).

Absorbția de fier alimentar este mai mare la bolnavii cu deficit de fier (tabelul 3-I).

Cantitatea de fier alimentar absorbită zilnic este condiționată de sex (absorbția este mai crescută la femei), vîrstă (absorbția fierului anorganic descrește cu vîrsta, probabil legat de atrofia gastrică) (Jacobs, 1969) (vezi și tabelul 3-II), de pierderile de fier fiziologice sau patologice (continue sau temporare) și de eventuala prezență a unor tulburări digestive care inhibă absorbția.

În mare parte însă procentul de fier absorbit depinde de cantitatea de fier alimentar ingerată. Cu cît cantitatea de metal este mai mare, cu atît crește și procentul de fier care traversează bariera intestinală.

Tabelul 3—I

CREȘTEREA ABSORBȚIEI DE FIER ALIMENTAR ÎN HIPOSIDEROZE (DUPĂ GIORGIO 1970)

Sursa de fier alimentar	Fier consumat (în mg)	Fier absorbit (%)	
		Normal	Adulți cu hiposideroze
Pîine de grîu	0,06	1,4	—
Fasole	3—4	2,3	7
Porumb	3—4	2,1	7,9
Mușchi de vită	4	20,2	27,1
Pește	1	6	—
Ou	2	3	9
Făină de grîu	4,6	5,3	21,6
Vin	3,4 mg/l	15	—
Lapte	0,5—1,5 mg/l	9	16

Tabelul 3—II

APORTUL DE FIER ALIMENTAR ȘI CANTITĂȚILE DE FIER ABSORBIT ÎN FUNCȚIE DE VÎRSTĂ ȘI SEX (DUPĂ HAWKINS, 1964)

Vîrsta (ani)	Aportul de fier alimentar (mg/zi)		Fier absorbit (mg/an)	
	M	F	M	F
0	3—7	2—6	143	104
1—2	3—7	3—7	152	161
7—8	4—10	4—10	198	190
12—13	9—22	12—18	474	562
14—15	12—38	8—20	562	399
20—21	7—17	11—26	337	503
60—70	2—4	2—4	66	77

Investigațiile făcute asupra absorbției de fier, după schimbări bruște ale conținutului alimentar în fier, au arătat că trecerea de la o dietă cu conținut redus în fier la una cu conținut crescut determină scăderea absorbției de fier, pe cînd trecerea inversă mărește absorbția. Experimental, o doză de fier crescută de 40 de ori, administrată *per oral*, scade absorbția de fier cu 50% (Höglund, 1970). Aceste schimbări apar atît de rapid, încît nu pot fi explicate numai de nivelul hemoglobinei sau de rezervele de fier ale corpului — considerați ca cei mai importanți factori de reglare —, ci par să sublinieze mai degrabă importanța alterărilor locale la nivelul intestinului. Este posibil ca reducerea absorbției de fier alimentar să fie condiționată indirect și de stimularea secreției pancreatice exocrine.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.1.2.2. Factorii mucozali

3.1.1.2.2.1. Sediul absorbției

Absorbția fierului este posibilă în întreg tubul gastrointestinal, experimental și în colon (Chernelch, 1970). Este maximă în duoden și jejunul proximal (Wheby, 1976 ; Murray, 1972) și cu atît mai redusă, cu cît segmentul intestinal este mai distal. Captarea fierului este unidirecțională, fără flux de întoarcere, cu excepția fierului eliminat în lumenul intestinal odată cu descuamarea celulelor intestinale.

Preponderența absorbției de fier în duoden și jejunul proximal — fără a cunoaște însă cauzele acestei localizări preferențiale — a putut fi pusă în evidență la animalele de laborator, fie prin studiul unei anse izolate în comparație cu alte segmente ale tractului gastrointestinal (Mann, 1971), fie prin dozarea feritinei în diferite zone (Jacobs, 1974). Cu toate inconvenientele metodelor — care modifică factorii fiziologici (absența secreției gastrice și a motilității intestinale normale) —, aceste rezultate pot fi extrapolate, cu rezervele amintite, și la om.

Rolul mucoasei gastrice în absorbția de fier ionizabil depinde de prezența secreției gastrice, numai dacă tranzitul alimentar prin stomac nu se face rapid și dacă sărurile feroase sînt mult diluate într-o cantitate mare de lichid. Se pare totuși că viteza trecerii bolului alimentar prin stomac are mai puțină importanță, deoarece absorbția fierului se produce la rezecații gastrici — care au o peristaltică exagerată — aproape în același procent ca la normali. Posibilitatea absorbției gastrice a fierului a fost dovedită și experimental de Wöhler (1961), după ligaturarea pilorului la cobai și introducerea în stomac a 10 mg fier feros. Introducerea sărurilor bivalente de fier direct în jejun la rezecații gastric sau prin sondă în porțiunea distală a intestinului subțire determină o creștere a valorilor fierului seric.

Încercările făcute de Hemmeler (1959) și Chernelch (1971) de a reliefa rolul mucoasei colonului în absorbția fierului, prin introducerea sărurilor bivalente de fier pe cale rectală sau în fistulă ileocecală, au arătat că atît absorbția insuficientă de fier, cît și dezavantajele acestei căi de administrare (dureri, colaps) fac ca ea să fie lipsită de interes practic.

3.1.1.2.2.2. Ritmul absorbției

Pătrunderea fierului în celula mucoasă intestinală se face în două etape :

1. captarea fierului la suprafața celulei mucoase ;
2. transferul la polul sanguin al celulei.

Prima etapă se face fără consum de oxigen, probabil printr-un mecanism de absorbție. Acest proces este mai activ după depleția de fier (Greemberger, 1969). Nu se cunosc însă mecanismele ce conduc la creșterea sau scăderea captării de fier la suprafața celulei.

Transferul fierului la nivel subcelular a fost bine studiat în celule mucoase intacte și fracțiuni subcelulare prin tehnici kinetice, biochimice

Scanned with OKEN Scanner

şi morfologice. Toate tehnicile arată că acest proces are loc în două faze :

1. o fază rapidă, în primele 2—3 ore ;
2. o fază lentă, în care ritmul transferului fierului este substanţial redus.

Studiile de kinetică cu fier radioactiv arată că sînt două sectoare intracelulare de fier : unul mic, cu un turnover rapid, şi altul mai mare, cu un turnover lent (Najean, 1969). Aparent cele două sectoare sînt strîns legate, respectiv de faza rapidă şi lentă a transferului intracelular (vezi şi „Ferokinetica"). După ce este eliminat din celula mucoasă, fierul intră la început în sectorul cu turnover rapid, după care ori este captat de transferina plasmatică, ori pătrunde în sectorul cu turnover lent, unde este probabil încorporat în cea mai mare parte în feritină.

Studiul localizării fierului neferitinic cu ajutorul asocierii autoradiografiilor cu ^{55}Fe şi cu electronomicroscopia (Bédard, 1971) arată că în primele 3 ore fierul se află la marginea celulelor intestinale şi în vasele sanguine ale *laminei propria.* În următoarele 24 de ore, fierul poate fi observat în ariile bogate în reticulul endoplasmic şi ribozomi şi într-o foarte mică măsură, ca granule de feritină, în lizozomi.

Ritmul de absorbţie a fierului hemoglobinic este similar cu cel al fierului anorganic. În plasmă, vîrful radioactivităţii fierului hemoglobinic rămîne mai prelungit decît cel al fierului anorganic. În cursul anemiilor prin deficit de fier, acest aspect este mai puţin marcat (Brozovič, 1975).

Ritmul absorbţiei fierului pare să fie condiţionat şi de factorii de altitudine. Absorbţia intestinală este de 3—4 ori mai crescută în timpul primelor zile de trecere la o altitudine mare, fiind paralelă dealtfel cu ritmul eritropoiezei. Absorbţia descreşte în timpul coborîrii de la altitudini mari, odată cu scăderea activităţii eritropoietice medulare (Reynafarje, 1962).

3.1.1.3. MECANISMUL DE CONTROL AL ABSORBŢIEI FIERULUI

Mecanismul de reglare a absorbţiei fierului — problema centrală a biochimiei şi fiziopatologiei fierului — rămîne capitolul cel mai controversat şi mai obscur, cu toate eforturile cercetătorilor din ultimii 25 de ani. Cîteva aspecte particulare privind intervenţia celulei epiteliale intestinale şi a factorilor corporeali vor fi expuse în continuare.

3.1.1.3.1. Celula epitelială intestinală

3.1.1.3.1.1. Teoria „blocajului mucozal"

În 1945, Hahn demonstra că la cîinii cu carenţă experimentală de fier produsă prin sîngerări repetate absorbţia de fier radioactiv este de 10—15 ori mai mare decît la martori. Această absorbţie crescută nu mai avea loc dacă se administra animalelor o doză de fier cu 6 ore înaintea introducerii fierului radioactiv. În 1948, Granick emitea o observaţie similară la cobai. După administrarea orală a unei doze de fier relativ mari, conţinutul în feritină al mucoasei gastrice, duodenale şi jejunale

Scanned with OKEN Scanner

creştea rapid, atingînd maximul la 7 zile. Cei doi cercetători considerau că absorbţia fierului este supusă unui proces de *blocare a mucoasei*, ce acţiona sub influenţa unui *receptor fiziologic*, care, după părerea lor, era *apoferitina*. Cînd receptorul era încărcat cu fier, celula mucoasă intestinală nu mai putea absorbi fierul (fig. 3-4).

Această ipoteză stabilea că mucoasa intestinală are posibilitatea de a permite absorbţia fierului atunci cînd este nevoie şi de a o respinge, cînd cantitatea de fier din organism se găseşte în limite normale. Esenţa teoriei „blocajului mucozal" este că ionii feroşi pătrunşi în celulele mucoase stimulează producţia proteinei acceptoare — apoferitina. După intrarea în celulă, ionii bivalenţi sînt oxidaţi de către potenţialul oxidoreductor celular, iar fierul trivalent se combină cu apoferitina, formînd *feritina*. La polul vascular al celulei, feritina este redusă, iar ionii feroşi părăsesc celula, pătrunzînd în curentul sanguin. După reoxidare, fierul este ataşat transferinei. Cînd aportul de fier este crescut, o parte din ionii ferici ai mucoasei intestinale sînt captaţi de apoferitină pentru a forma feritina. Fierul aflat sub această formă nu se absoarbe. Prin acest blocaj, *feritina ar fi factorul esenţial de reglare a absorbţiei intestinale de fier*.

Astfel, cînd nevoile de fier ale organismului sînt asigurate, o nouă absorbţie de fier este împiedicată de acumularea de feritină în mucoasă. Absorbţia intestinală ar depinde deci de cantitatea de fier de rezervă.

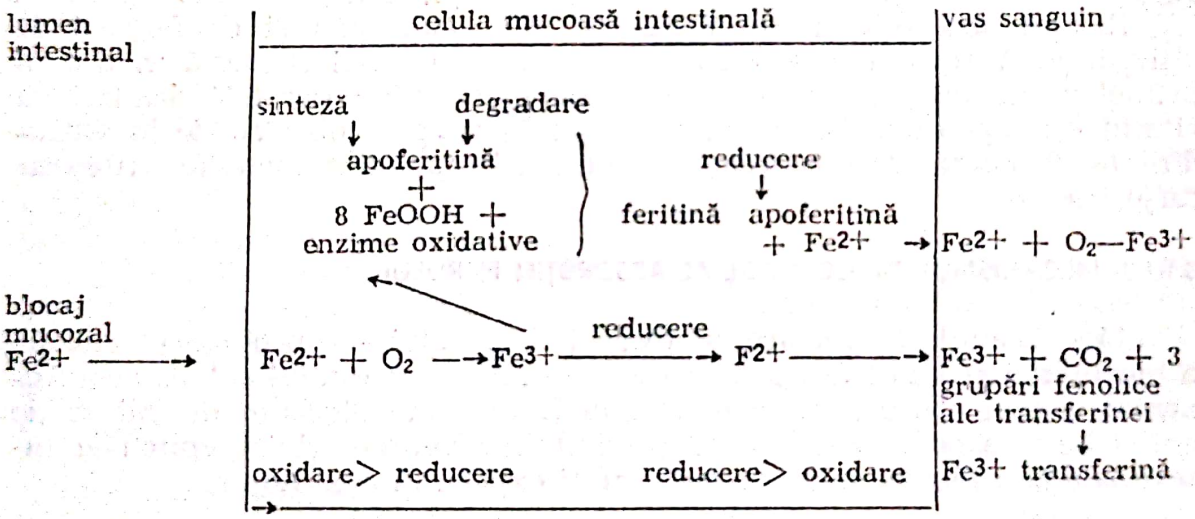


Fig. 3—4. — Reprezentarea schematică a ipotezei „blocajului mucozal" (după Granick, 1956).

Această ipoteză nu este confirmată de practică, deoarece în hemocromatoză, cu toată supraîncărcarea depozitelor de fier, ritmul absorbţiei este intens, iar în unele anemii prin deficit de fier, cu toate că rezervele de fier sînt epuizate, absorbţia se face într-un ritm foarte lent (Heinrich, 1970).

Experienţele lui Granick prin supraîncărcarea cu fier a alimentaţiei animalelor de laborator demonstrau că feritina se poate forma în intestinul subţire, dar nu clarificau modul prin care intestinul acceptă sau nu

Scanned with OKEN Scanner

creşterile de fier din alimentaţie. După opinia acestui autor, singura posibilitate anormală de trecere excesivă directă a fierului prin celulă ar fi determinată de creşterea cantităţii de agenţi oxidoreductori.

Fig. 3—5. — Radioautografii ale mucoasei joncţiunii duodenojejunale de şobolan, cu umplere normală de fier. Imaginile succesive la 6 ore *(stînga sus)*, 20 de ore *(dreapta sus)* şi 40 de ore *(stînga jos)* de la administrarea orală de fier radioactiv ilustrează pierderile progresive de celule radioactive şi înlocuirea lor prin celule noi, provenite din cripte. Radiofierul fixat iniţial în celulele epiteliale este pierdut în lumenul intestinal, odată cu eliminarea celulelor descuamate. În imaginea din *dreapta jos*, luată la 48 de ore, celulele epiteliale nu mai conţin fier radioactiv. Urme de ^{59}Fe se mai pot vedea numai în macrofage (după Conrad şi Crosby, 1963).

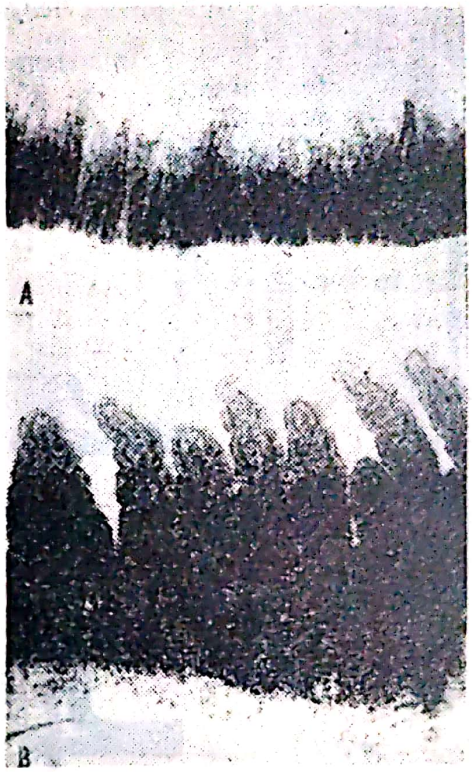


Fig. 3—6. — Radioautografiile mucoasei joncţiunii duodenojejunale de şobolan, făcute la 6 ore de la administrarea intravenoasă de ^{59}Fe arată prezenţa radiofierului în epiteliul vilozităţilor.

A — accentuarea porţiunii proximale a vilozităţilor sugerează că micelille de fier utilizabil sînt încorporate în celulele formate recent; *B* — zonele mai negre ale bazei vilozităţilor reprezintă acumularea de ^{59}Fe în criptele Lieberkuhn (după Conrad şi Crosby, 1963).

Atît concepţia „blocajului mucozal" avansată de Hahn, cît şi concepţia difuziunii pasive a fierului propusă de Granick sînt supuse unei serii de obiecţii ca: imposibilitatea dozării cantitative a agenţilor oxidoreductori; lipsa oricăror modificări în sistemul oxidoreductor celular în anemie; lipsa acumulării de feritină în condiţii normale în mucoasa intestinală a omului şi a unor specii de animale (Brown, 1963). Şi alte experienţe neagă valoarea teoriei lui Granick, demonstrînd că după administrarea unor cantităţi mari de fier procentul de fier absorbit este crescut. Astfel, Heilmeyer (1958), reluînd cercetările pe cobai asupra

Scanned with OKEN Scanner

relaţiilor între feritina mucoasei duodenale şi absorbţia fierului, arată că, în ciuda unei cantităţi mari de feritină existente în mucoasă după administrarea orală de fier radioactiv, absorbţia fierului nu înceta, fierul

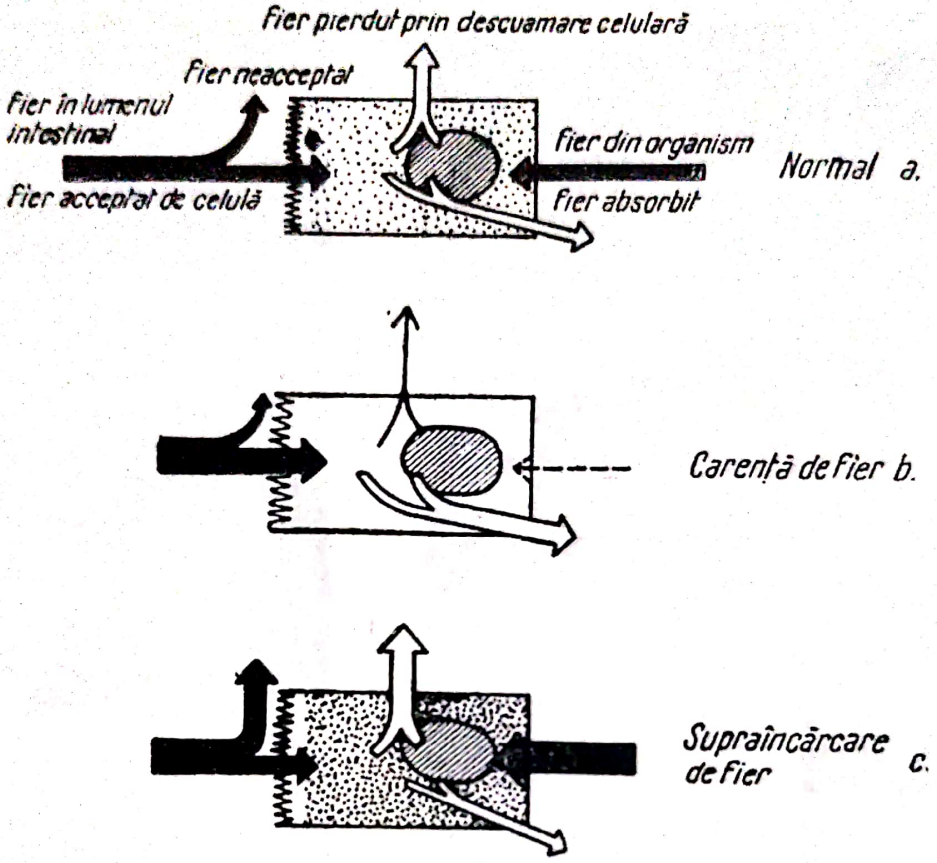


Fig. 3—7. — Concepţia asupra controlului absorbţiei de fier exercitat de mucoasa intestinală. Absorbţia este reglată iniţial de către epiteliul cilindric al intestinului subţire. La normal, celula mucoasă poate conţine o cantitate variabilă de fier furnizat de depozitele din organism. Aceste depozite reglează, într-o oarecare măsură, cantitatea de fier care intră în celulă din lumenul intestinal. După ce fierul a pătruns în celulă, el poate continua drumul în organism pentru a acoperi cerinţele de fier. O altă cantitate de fier fixată în citoplasma celulelor epiteliale va fi eliminată odată cu descuamarea celulară *(a)*. În carenţele de fier, se pare că nu există nici un mecanism care să oprească pătrunderea sau reţinerea fierului în celulele epiteliale ale vilozităţilor *(b)*. În supraîncărcările de fier, încorporarea metalului în aceste celule împiedică pătrunderea altor molecule de fier *(c)*
(după Conrad şi Crosby, 1963).

radioactiv acumulîndu-se în ficat. El conchide că nu există o blocare a absorbţiei intestinale a fierului de către feritină, considerînd acest compus doar ca un acceptor de fier ingerat, justificat de paralelismul dintre cantitatea de feritină din mucoasă şi intensitatea absorbţiei fierului. În opoziţie cu Granick, Heilmeyer susţine că în cursul absorbţiei intestinale feritina nu are rolul de a crea o stare refractară a mucoasei, ci numai de a transporta fierul.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

3.1.1.3.1.2. Rolul celulei epiteliale intestinale

Explorările prin radioautografii intestinale făcute de Conrad și Crosby (1963) arată că *acceptorul de fier* considerat anterior a fi apoferitina nu este decît *celula epitelială a mucoasei intestinale*. La animalul normal, celula este parțial saturată de fierul intrinsec, gradul saturației reflectînd tabloul metabolic al fierului din organism. Radioautografiile animalelor normale care au primit radiofier au arătat că fierul intrinsec este încorporat în celulele vilozităților, chiar dacă acestea au fost inițial formate în criptele Lieberkühn (fig. 3-5 și fig. 3-6). Cercetări mai recente sugerează că o mare parte din fierul captat în celulele intestinale în timpul formării în criptele Lieberkühn este încorporat în mitocondrii și că fierul mitocondrial ar lua parte la reglarea absorbției fierului (Worwood, 1972).

Supraîncărcarea cu ^{59}Fe a alimentației animalelor a arătat că receptorul fiziologic este complet saturat cu fier intrinsec (fig. 3-7 *c*), pe cînd mucoasa intestinală a animalelor cu deficit de fier acceptă atît de rapid fierul, încît trecerea lui în corp se face cu mare rapiditate, iar celulele mucoase nu par a fi încărcate cu fier radioactiv (fig. 3-7 *b*). Aceste celule par să reprezinte adevăratul aparat de reținere sau respingere a unei cantități apreciabile de fier.

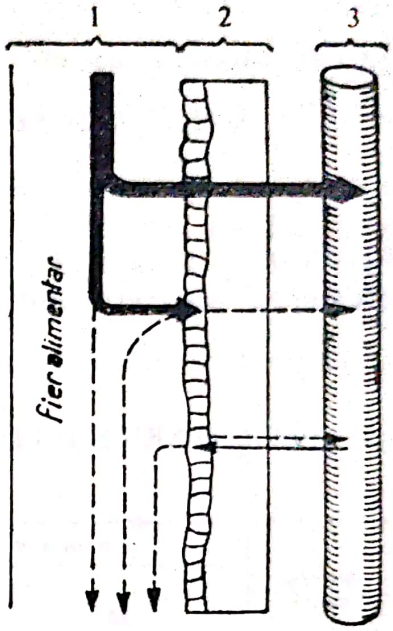


Fig. 3—8. — Schema absorbției și excreției intestinale a fierului.

1 — lumen intestinal ; *2* — perete intestinal ; *3* — capilar sanguin (după Gajdos, 1965).

Conrad și Crosby consideră că fierul pătruns în mucoasă se află într-o cantitate mult superioară celei transportate de plasmă în țesuturi. Depunerea unei părți din fierul administrat în peretele intestinal, sub formă de feritină sau chiar hemosiderină, neresorbabile și eliminate din organism odată cu descuamarea celulelor epiteliale ale mucoasei intestinale, într-un timp scurt (3 zile) echilibrează balanța absorbției de fier în raport cu necesitățile organismului.

Concepția lui Conrad și Crosby asupra circuitului fierului în peretele intestinal este schematizată de Gajdos (1965) în fig. 3-8.

În ultimii ani și această concepție a fost ținta unor critici (Polack, 1970 ; Cumming, 1970 ; Brittin, 1971 ; Worwood, 1971 ; Schade, 1972), multe din ele justificate cu argumente clinice și experimentale.

3.1.1.3.1.3. Hipoxia mucoasei intestinale

Hathorn (1971) consideră că hipoxia mucoasei intestinale ar fi factorul hotărîtor al absorbției de fier, aducînd ca argument prezența ei la anemici, unde absorbția de fier este mărită. Contraargumentele acestei teorii probează că nu întotdeauna anemia se însoțește de hipoxia mucoa-

sei duodenale, că absorbția de fier în anemiile grave poate fi scăzută și că oamenii care trăiesc la altitudini mari în condiții de hipoxie cronică (de exemplu, peruvienii) nu au o absorbție de fier diferită de locuitorii altor regiuni. Britten (1968) demonstrează dealtfel, experimental, că absorbția de fier crescută după hipoxie nu este însoțită și de creșterea eritropoiezei. Această constatare arată că hipoxia ar putea avea un efect asupra absorbției, printr-o acțiune indirectă asupra celulelor mucozale.

3.1.1.3.2. Factorii corporeali

3.1.1.3.2.1. Necesitățile de fier ale organismului

Aceste necesități reprezintă un factor esențial de reglare cantitativă a absorbției intestinale de fier în stare normală și patologică. Nevoile de fier sînt, la rîndul lor, dependente de o serie de factori, ca sexul, vîrsta, creșterea sau pierderile de fier (tabelul 3-III).

Tabelul 3—III

SOLICITĂRILE DE FIER ÎN FUNCȚIE DE VÎRSTĂ, SEX ȘI PIERDERI (DUPĂ HAWKINS, 1964)

Vîrsta (ani)	Nevoile de fier (mg/an)		Pierderile de fier (mg/an)	
	M	F	M	F
0—1	134	100	9	9
1—2	140	145	14	16
7—8	146	140	52	50
12—13	184	308	116	378
14—15	401	412	101	387
20—21	77	87	260	416
60—70	—118	— 60	221	155

3.1.1.3.2.2. Ritmul eritropoiezei

Creșterea absorbției de fier este primul semn al epuizării rezervelor ferice, înaintea schimbărilor survenite în concentrația hemoglobinei, fierului seric, transferinei și fierului medular (Hausmann, 1969 ; Höglund, 1970). Creșterea sau scăderea absorbției de fier ar părea deci influențate de activitatea eritropoietică. Creșterea absorbției, întîlnită în cursul hemoragiilor și hemolizelor — uneori pînă la de 5 ori valoarea absorbției normale —, este independentă de valoarea fierului plasmatic sau de gradul de saturare a transferinei. Scăderi ale absorbției — uneori pînă la de 10 ori sub nivelul normal — apar în poliglobuliile posttransfuzionale sau în aplaziile medulare (Vilcu, 1977).

Necunoașterea modului de transmitere de către măduvă a impulsului care să determine creșterea absorbției de fier face însă ca acestei ipoteze să i se acorde mai puțin credit. Singura explicație ar fi, poate,

Scanned with OKEN Scanner

dublul rol al eritropoietinei : de stimulare a eritropoiezei şi de creştere simultană a absorbţiei de fier (Mendel, 1962), neconfirmată însă experimental.

3.1.1.3.2.3. Gradul de saturare a transferinei sau nivelul fierului seric

Gradul de saturare a transferinei, ca şi nivelul fierului seric ar fi mediatorii controlului absorbţiei de fier. Ipoteza ar fi susţinută clinic de creşterea absorbţiei de fier în anemiile prin deficit feric, asociată cu creşterea cantităţii de transferină liberă şi scăderea cantităţii de transferină saturată, precum şi de scăderea absorbţiei de fier şi a sideremiei în infecţii, inflamaţii, uremie sau afecţiuni maligne. În condiţii de suprasaturare a transferinei (hemocromatoză, talasemie, anemie pernicioasă), absorbţia fierului este normală sau crescută (Brown, 1975).

În 1947, Laurell susţinea, dealtfel, că reglarea absorbţiei fierului în tractul intestinal este determinată de saturarea transferinei. El accepta teoria potrivit căreia fierul pătrunde şi părăseşte sîngele în forma iniţială, explicînd posibilitatea influenţei transferinei în metabolismul fierului prin următoarea reacţie reversibilă :

$$Fe^{3+} + Fe - \text{transferină liberă} \rightleftharpoons Fe\text{—transferină}$$

Echilibrul acestei reacţii era exprimat de ecuaţia :

$$\frac{Fe\text{—transferină}}{Fe\text{—transferină liberă}} \rightleftharpoons K \cdot Fe^{3+}$$

Laurell era de părerea că această ipoteză explica de ce în timpul perioadelor de creştere a cerinţelor de fier, reflectate prin creşterea transferinei, sau descreşterea fierului plasmatic, sau prin amîndouă, fierul este mobilizat din depozite în intestin.

Experienţele făcute la scurt timp de Yuile (1950) nu au confirmat această ipoteză, considerînd că saturaţia relativă a transferinei are un rol neînsemnat în controlul absorbţiei fierului.

Şi aceste experienţe au fost criticate zece ani mai tîrziu de Sölvel (1960), care arăta că fierul utilizat în încercările de a satura transferina se găsea într-un complex de fier neionizabil. Cu toată concentraţia mare de fier plasmatic, transferina nu putea fi saturată. În concluzie, Sölvel considera că punctul de vedere al lui Laurell era corect.

Acest cercetător a utilizat o tehnică cu doi izotopi, pentru a determina cantitatea de fier absorbită la oameni. Primul izotop era administrat oral, iar al doilea intravenos, pentru determinarea unui nivel constant al fierului plasmatic. Rezultatele experienţelor l-au făcut să presupună că tot fierul absorbit era încorporat în transferină şi că sîngele recoltat din vena cubitală era reprezentat de sîngele portal în care era prezent fierul absorbit.

Sölvel susţinea că transferina era complet saturată de fierul introdus intravenos, înainte ca fierul oral să fi fost administrat, şi că nu se punea în evidenţă nici o absorbţie a fierului prin intestin pe toată durata acestor studii. Dacă absorbţia fierului oral ar fi avut loc şi dacă fierul absorbit ar fi rămas în ficat, atunci acest fier nu putea fi detectat în sîngele periferic. Încercarea de a suprasatura transferina pînă la 60—70%, prin perfuzii intravenoase de fier, nu a condus la reducerea absorbţiei, ci la

depozitarea în ficat a 90% din fierul absorbit prin intestin. Aceleași rezultate le-a avut și după injectarea de transferină saturată treptat pînă la 75% în sistemul port al cîinilor. Cînd transferina era saturată și infuzia portală de fier terminată, cantitatea de fier trecută prin ficat și ajunsă în sîngele periferic nu era diferită de cea găsită la controlul cîinilor cu saturație normală a transferinei.

Aceste rezultate sînt asemănătoare cu cele ale cercetărilor lui Dowdle (1960); Wheby (1963) și alții, care arătau că absorbția intestinală a fierului implică un proces energetic de transport capabil să deplaseze fierul către o concentrare treptată. Nu reieșea însă din aceste studii că funcția transferinei ar fi de acceptor al fierului la nivelul mucoasei epiteliale.

Jandl (1963) a arătat specificitatea funcției de transportor a transferinei și faptul că depunerile de fier aveau loc în hematiile mature, reticulocite sau ficatul șobolanilor, numai după ce saturația transferinei depășea 60%. Pare greu de înțeles de ce se producea depozitarea rapidă de fier în ficat, cînd transferina era suprasaturată cu fier. Aceste rezultate nu au apărut însă și în cercetările asupra transferinei la oameni (Van Hoek, 1961): cele mai multe experiențe arătau că ionii de fier care saturau transferina părăseau repede plasma, apărînd în spațiul extracelular, de unde erau absorbiți prin membranele celulare.

Rolul transferinei în reglarea absorbției de fier este pus la îndoială într-o lucrare a lui Heilmeyer (1961) asupra depozitărilor excesive de fier în ficat, inimă și splină într-un caz de atransferinemie congenitală. Höglein (1970) nu găsește de asemenea nici o corelație între absorbția fierului și *clearance*-ul său plasmatic.

În legătură cu rolul transferinei ar trebui menționată și părerea lui Fletcher (1968), care consideră că diferențele între proprietățile celor două locuri de fixare a fierului pe transferină și numărul moleculelor de transferină ar regla absorbția fierului în raport cu nevoile corpului. Dar și acest punct de vedere este contestat de experiențele *in vivo* ale lui Chernelch (1970).

3.1.1.3.2.4. Alți factori corporeali

Aceștia au fost menționați în parte la începutul discutării mecanismului de control al absorbției fierului — factorul specific umoral, eritropoietina, tiroxina, testosteronul, extractele pituitare, ceruloplasmina, factorul inhibitor —, reprezentînd ipoteze atractive, dar neconvingătoare (Brozovič, 1975).

3.1.2. ABSORBȚIA FIERULUI ÎN STĂRI PATOLOGICE

Situațiile sau stările patologice care se însoțesc de anomalii în absorbția fierului pot fi clasificate în 5 grupe (Brozovič, 1975):

1. În prima grupă sînt incluse bolile tractului gastrointestinal ce se însoțesc de modificări în captarea și transferul fierului de către celulele mucoase (importanță clinică prezintă gastrectomia totală și boala celiacă).

2. În a doua grupă sînt cuprinse bolile în care absorbția fierului este crescută ca răspuns la scăderea rezervelor de fier (de exemplu, anemia prin carență de fier).

Scanned with OKEN Scanner

3. Grupul anemiilor în care apare un ritm crescut al eritropoiezei, asociat adesea cu creşterea absorbţiei de fier (de exemplu, anemia după o hemoragie acută sau episoade hemolitice).

4. Grupul bolilor în care absorbţia de fier este frecvent crescută, cu toate că rezervele de fier sînt intacte, iar ritmul eritropoiezei este normal (de exemplu, hemocromatoză primară, hepatite şi pancreatite cronice, *porphyria cutanea tarda).*

5. Ultima grupă cuprinde bolile în care absorbţia de fier este redusă, din cauza unui ritm încetinit al eritropoiezei (de exemplu, anemia aregenerativă, anemia din bolile cronice sau afecţiunile maligne, nefropatiile cronice, bolile febrile la copii) (vezi tabelul 3-IV).

Tabelul 3—IV

CONDIŢII ŞI BOLI ASOCIATE CU ABSORBŢIE ANORMALĂ DE FIER (DUPĂ BROZOVIČ, 1975)

Modificări metabolice	Condiţii sau boli	Modificări ale absorbţiei fierului
1. Modificări ale captării şi transferului de fier de către celula mucoasă	Gastrectomie totală	Imposibilitatea creşterii absorbţiei fierului pentru corectarea carenţei
	Gastrectomie parţială	
	Aclorhidria şi achilia gastrică	
	Steatoree	Absorbţie scăzută a fierului feric
	Boală celiacă	Absorbţie dificilă a fierului anorganic (nu şi a celui hemoglobinic)
2. Depleţia rezervelor de fier	Carenţa de fier	Creşterea absorbţiei de fier
	Anemia prin carenţă de fier	
3. Creşterea ritmului eritropoiezei	*Thalassemia major*	Creşterea absorbţiei fierului anorganic
	„Sickle-cell-anemia"	
	Anemia sideroblastică	Absorbţia normală, în prezenţa unor depozite de fier crescute
	Hemoragie acută	Creşterea temporară a absorbţiei
4. Depozite de fier crescute sau normale	Hemocromatoză	Absorbţie normală sau crescută a fierului
	Boli acute hepatice	Absorbţie adesea crescută
	Boli cronice hepatice	
	Anastomoze portocave	
	Pancreatite cronice	
	Porphyria cutanea tarda	
5. Ritm scăzut al eritropoiezei	Anemie aregenerativă	Absorbţie scăzută a fierului
	Anemii din infecţii cronice şi afecţiuni maligne	Absorbţie a fierului scăzută, uneori normală şi ocazional crescută. Nivelul absorbţiei fierului este condiţionat de ritmul eritropoiezei şi de depozitele de fier
	Anemii din nefropatii cronice	

Scanned with OKEN Scanner

Citeva aspecte particulare vor fi analizate în continuare.

În afecţiuni hepatice şi hemocromatoze. Stocarea anormală a fierului în ficat, cu consecinţe funcţionale inerente asupra celulei hepatice, a fost atribuită unei absorbţii masive de fier. S-a considerat că anumiţi factori nutriţionali care declanşează ciroza sînt implicaţi şi în absorbţia intestinală excesivă de fier (MacDonald, 1961). Această părere a fost confirmată de Conrad (1962), care, studiind absorbţia intestinală a fierului prin măsurarea retenţiei de radiofier administrat oral, găseşte că în ciroze aceasta este crescută, chiar dacă paralel există o concentraţie de fier plasmatic sau depozite de fier crescute. Studiind 211 bolnavi cu hemocromatoză primară şi secundară, MacDonald (1960) găsise dealtfel că 58% din bolnavii cu hemocromatoză avansată şi 36% din formele incipiente sufereau de ciroză. Cauzele favorizante apariţiei cirozei la bolnavii cu hemocromatoză erau : alcoolismul, anemia, deficitul proteic alimentar, alimentaţia săracă în piridoxină sau colină, tratamentul oral prelungit cu fier sau transfuziile multiple de sînge.

Plecînd de la premisa că modificările produse de procesele de regenerare hepatică sînt principalele surse de apariţie a cirozei hepatice şi hemocromatozei, Mendel (1965) a studiat absorbţia fierului în timpul perioadei de regenerare hepatică secundară hepatectomiei parţiale la şoareci. Studiile lui au arătat că după hepatectomie apare o creştere a absorbţiei de fier de 2—3 ori mai mare. Aceste creşteri de scurtă durată (între 8 şi 22 de ore după hepatectomie) nu erau explicate de apariţia anemiei, creşterea eritropoiezei sau scăderea conţinutului în fier al organismului — inerente acestei intervenţii —, deoarece ele apăreau şi la animalele supuse anterior unei supraîncărcări de fier. Creşterea absorbţiei era însă modificată de cantitatea de ficat îndepărtat şi de gradul răspunsului la regenerare. Autorul consideră că există un raport direct între creşterea absorbţiei de fier consecutivă hepatectomiei parţiale şi sinteza de ADN şi diviziunea celulară a hepatocitelor restante.

Din cauză că acumularea fierului în corp apărea ca o consecinţă a absorbţiei de fier alimentar, s-a afirmat că la bolnavii de hemocromatoză fierul este absorbit în cantitate mai mare decît la normali. Williams (1965), studiind absorbţia digestivă a fierului radioactiv la colateralii şi descendenţii bolnavilor de hemocromatoză primară, a găsit o absorbţie de 26% din doza de fier ingerată la 55% din persoanele aparent sănătoase. O astfel de tulburare a absorbţiei de fier poate antrena, după calculele lui Williams, o acumulare anuală de 1 g fier şi o excreţie zilnică de 0,5—1 mg pentru o absorbţie de 10 mg fier/zi. Într-un răstimp de 15—30 de ani, o cantitate de fier corespunzătoare celei care este evaluată în mod obişnuit în hemocromatoze se poate depozita în organism, numai datorită creşterii absorbţiei zilnice de fier. Acest timp reprezintă, dealtfel, perioada de latenţă clinică a hemocromatozei (Bothwell, 1975 ; Bourel, 1977).

Pentru a se determina influenţa afecţiunilor hepatice asupra absorbţiei intestinale de fier, s-a studiat absorbţia fierului pe loturi comparative de bolnavi cu afecţiuni hepatice şi de sănătoşi (martor) prin determinări în serie ale radioactivităţii corpului, după ingestia unei doze standard de ^{59}Fe (Greenberg, 1964) după metodele asemănătoare utilizate în experienţe pe animale (Field, 1960).

Scanned with OKEN Scanner

Limitele de absorbție a fierului determinate prin măsurarea radioactivității după ingestia unei doze-test de ^{59}Fe în sulfat feros au fost cuprinse între 1 și 44,7% la un grup de 24 de bolnavi cu ciroză hepatică (Greenberg, 1964). Lotul comparativ de sănătoși arăta limite de absorbție ale fierului între 1,7 și 9,5%. În aceste cercetări, ca și în altele similare, nu s-au găsit relații importante între absorbția de fier și alți indici ai metabolismului fierului — gradul anemiei, depozitul de hemosiderină în măduvă sau ficat, sideremia, capacitatea de saturare cu fier a transferinei plasmatice sau $T^1/_2$ de dispariție a transferinei marcate cu ^{59}Fe din plasmă. Creșterea absorbției de fier și a cantității de fier din ficat, la cirotici, obligă pe autorul menționat să emită ipoteza că în hemocromatoză afecțiunea hepatică este primară, precedînd acumularea de fier în țesuturi. Relațiile dintre absorbție și stocarea de fier în afecțiunile hepatice nu au putut fi dovedite nici experimental. Cu toate că, în ciuda unor depozite excesive de fier, la bolnavii cu ciroză hepatică absorbția rămîne totuși crescută, mecanismul care produce creșterea absorbției nu a putut fi lămurit.

După opinia lui Linscheer (1964) absorbția crescută de fier în ciroze poate fi consecința unor afectări ale mucoasei intestinale sau a unor factori din lumenul intestinal. Dealtfel concluzii asemănătoare mai fuseseră exprimate și de alți cercetători, care au găsit o creștere a absorbției de fier după ligatura canalului pancreatic la pisici și cîini, la pacienții cu afecțiuni pancreatice sau în cazurile de asociere a cirozei cu afecțiuni pancreatice (Davis, 1962 ; Van Goidsenhoven, 1963). Plecînd de la această ipoteză, Linscheer a investigat absorbția fierului într-un segment de intestin subțire, în care factorii intralumenali — pH-ul, bila, secreția pancreatică — au putut fi calculați sistematic, atît la bolnavii cu ciroză, cît și la un grup martor. Ca rezultat al cercetărilor efectuate, autorul citat presupune că absorbția crescută de fier la bolnavii cu ciroză este determinată de lipsa unui factor inhibitor, prezent în secreția porțiunii proximale a intestinului subțire și, probabil, existînd inițial în secreția pancreatică.

Cercetările efectuate în ultimii ani au arătat că absorbția fierului în ciroze este crescută, indiferent dacă există sau nu un deficit de fier (Olatunbosun, 1970). Aspecte similare s-au întîlnit și în cirozele la care s-au practicat anastomoze portocave (Conn, 1972).

În afecțiuni pancreatice. În patologia umană, s-a observat în cursul pancreatitelor cronice sau al afecțiunilor pancreatice severe o creștere accentuată a absorbției de fier, care revenea la normal odată cu vindecarea chirurgicală a bolnavului. Aceste observații clinice, alăturate reducerii absorbției de fier la ciroticii cărora li se administrează pancreozimină sau secretină și observațiilor experimentale — ligatura canalului Wirsung și leziunile pancreatice provocate prin administrarea de metionină cresc absorbția și depozitarea de fier — lasă să se întrevadă contribuția pancreasului în circuitul metabolic al fierului (Janowitz, 1976).

În sindromul de malabsorbție. Prin malabsorbție intestinală este definită orice stare în care apare o tulburare de absorbție a oricărui constituent care se absoarbe în mod normal prin mucoasa intestinală. Într-un sens mai restrîns, orice diaree cu pierdere prelungită de

Scanned with OKEN Scanner

apă și electroliți reprezintă un sindrom de malabsorbție (Jeffries, 1964). Anemia hipersideremică poate fi una dintre manifestările acestui sindrom.

Spîrchez (1961), considerînd că în cadrul acestui sindrom nu este afectată numai absorbția, ci și pierderile intestinale de proteine și lipide, la care se adaugă dismicrobismul, înlocuiește termenul de malabsorbție prin cel de „denutriție de origine digestivă".

În general, la majoritatea bolnavilor cu sindrom de malabsorbție, absorbția fierului este diminuată. Bolnavii cu afecțiuni ale mucoasei intestinale secundare insuficienței pancreatice prezintă însă o absorbție excesivă de fier, cu creșterea consecutivă a fierului de depozit (Davis, 1967).

În cursul infecțiilor. Cercetările asupra absorbției fierului în cursul infecțiilor, determinate de faptul că în aceste stări fierul seric prezintă modificări cantitative, au condus la rezultate contradictorii.

Keiderling (1954), utilizînd o tehnică directă de studiu a absorbției fierului — absorbția unei soluții conținînd 4 mg fier redus și 0,3 μCi ^{59}Fe sub formă de citrat și cercetarea radioactivității pînă la eșantioane inferioare față de 1/100 din doza ingerată —, găsește că la normali absorbția fierului este de 36%, în infecțiile ușoare de 30%, iar în infecțiile grave de 70%. În toate tipurile de infecții transferina apărea mult scăzută.

Cu tehnicile indirecte, ca studiul fierului seric sau studiul încorporării acestui element după supraîncărcare ferică, s-a ajuns la concluzia că în cursul infecțiilor are loc o fixare anormală de fier în ficat. Dar nici diferențele evidente dintre sideremiile portală și suprahepatică, nici scăderea încorporării fierului în hematii nu dovedesc existența unei scăderi a absorbției fierului în cursul infecțiilor. Carența de fier din cursul infecțiilor s-ar datora unei fixări preferențiale a fierului în celulele reticulare, și nu în cele ale seriei roșii.

Beresford (1971) consideră însă că scăderea masivă a fierului plasmatic (uneori sub 10%), ca și a capacității totale de legare a fierului, întîlnită în cursul infecțiilor cu germeni gram-negativi, după intervenții chirurgicale urmate de complicații infecțioase sau în cursul recăderilor tuberculoase, este datorită diminuării absorbției de fier, secundară eliberării unei substanțe de către leucocite, sub influența endotoxinelor. Administrarea de fier reduce și mai mult rezistența la infecții la bolnavii cu hemocromatoză primară sau secundară, boli caracterizate prin absorbție și depozitare excesivă de fier (Forsberg, 1972) (vezi și subcapitolul „Fierul și infecțiile microbiene").

În porphyria cutanea tarda — afecțiune în care apare o acumulare excesivă de porfirine în ficat — absorbția fierului este crescută (Fairbanks, 1971). Creșterea absorbției de fier la aproape 50% din numărul pacienților (Turnbull, 1973) și acumularea metalului în ficat sînt datorite probabil unei afecțiuni hepatice cronice preexistente. Nu poate fi însă exclusă și o aberație primară a absorbției fierului.

În sindroamele hemolitice congenitale. Dintre anemiile hemolitice congenitale numai *thalassemia major* se însoțește de o creștere a depozitării de fier în țesuturi, cu aspecte clinice aproape similare hemocromatozei primare (Smith, 1972). Stocarea fierului a fost pusă pe seama unei absorbții crescute de fier.

Scanned with OKEN Scanner

Observaţiile pe animale şi oameni au sugerat că absorbţia crescută a fierului poate fi corelată cu prezenţa anemiei, cu exagerarea eritropoiezei şi cu creşterea capacităţii latente de fixare a fierului. În timpul acceselor hemolitice, distrugerea, ca şi refacerea hematiilor, cu prezenţa unei anemii mai mult sau mai puţin severe, sînt determinate de tipul anemiei hemolitice ; *thalassemia major* se însoţeşte şi de o anemie severă, şi de o eritropoieză efectivă foarte redusă (Wintrobe, 1975).

Studiile întreprinse de Erlandson (1962) asupra absorbţiei intestinale a fierului în cîteva dintre sindroamele hemolitice congenitale, cu ajutorul fierului radioactiv, corelate şi cu alte cercetări similare (Grinstein, 1960 ; Vavra, 1961), ajung la concluzia că dintre toate tipurile de anemie hemolitică numai *thalassemia major* se însoţeşte de creşterea masivă a absorbţiei de fier. Această creştere este cu atît mai evidentă, cu cît anemia este mai severă şi eritropoieza mai activă. Absorbţia de fier a putut fi redusă prin administrarea transfuziilor şi deci suprimarea consecutivă a eritropoiezei, dar a rămas neinfluenţată de creşterea sau reducerea fierului tisular sau a capacităţii latente de fixare a fierului de către transferină.

Experimental, Conrad (1965) a reuşit să producă o creştere importantă a absorbţiei intestinale de fier la şobolanii cărora le producea o anemie hemolitică prin administrare de fenilhidrazină.

In anemii de diverse etiologii. Efectul anemiei asupra absorbţiei fierului este destul de neclar. Se admite, în general, că absorbţia fierului este crescută atît la om, cît şi la animale cu anemii hemolitice de diferite etiologii. Dar absorbţia poate fi crescută în carenţele de fier, chiar în absenţa anemiei (Giorgio, 1970).

Rolul precis al anemiei în absorbţia fierului, independent de variaţiile conţinutului în fier al organismului sau de ritmul eritropoiezei, rămîne controversat (Schiffer, 1965).

Mendel (1963), încercînd să definească mai precis absorbţia fierului în diferite tipuri de anemii experimentale la şoareci (anemii hipoplastice, prin carenţe de fier, posthemoragice şi hemolitice), demonstrează că anemia *per se* poate avea o influenţă marcată asupra absorbţiei de fier, independentă de modificările intensităţii eritropoiezei sau ale conţinutului în fier al organismului. El consideră însă că efectul anemiei, al intensităţii eritropoiezei şi al conţinutului în fier al organismului joacă un rol suplimentar în absorbţia de fier.

La omul adult, deşi anemia prin deficit de fier se însoţeşte deseori de gastrită atrofică, nu se produce nici o modificare în absorbţia gastrointestinală a fierului şi nici nu apar modificările clinice ale sindromului de malabsorbţie (cercetate prin testul la D-xiloză, testul de absorbţie a fierului, excreţia grăsimilor în fecale, proteinemie, calcemie, fosfatemie, toleranţa la glucoză). Spre deosebire de adulţi, la copiii cu anemie feriprivă, o absorbţie intestinală defectuoasă de fier — reversibilă însă după tratamentul anemiei — este constant prezentă (Halsted, 1965). Explicaţia acestor diferenţe marcate între adult şi copil nu este clară ; s-a considerat că la copiii cu anemie feriprivă există posibilitatea unui deficit enzimatic celular, care alterează metabolismul celulei epiteliale. Cu timpul, la adult, apare fie o reechilibrare a enzimelor conţinătoare de fier, fie o vulnera-

Scanned with OKEN Scanner

bilitate mai redusă a mucoasei intestinale, care ar explica absența unei absorbții deficitare a fierului.

La bolnavii cu anemie aregenerativă, absorbția fierului descrește odată cu menținerea unui nivel crescut de hemoglobină (Schiffer, 1965). Dacă fierul transfuzat odată cu masa eritrocitară suplinește cantitatea de fier neabsorbită, se poate obține o ameliorare clinică a bolnavului.

În afecțiunile renale cronice, ajunse în stadiul de insuficiență renală cronică hiperazotemică, anemia este prezentă invariabil.

Această anemie, consecință a unei inhibiții medulare — ale cărei cauze sînt fie producerea sau eliberarea unei cantități insuficiente de eritropoietină renală, fie acțiunea toxică directă a hiperazotemiei asupra măduvei osoase, fie prezența hemolizei produse de un factor extracorpuscular (Wintrobe, 1975) —, este mai frecvent normocromă și normocitară, cu valorile sideremiei și ale capacității totale de fixare a fierului scăzute.

Cercetările privind absorbția de fier și influența stimulativă a acidului ascorbic asupra absorbției intestinale a fierului în insuficiențele renale cu uremie au arătat că : 1) absorbția fierului este practic neinfluențată de administrarea unei doze zilnice de 300 mg fumarat feros ; 2) administrarea concomitentă de 0,5 g acid ascorbic cu fumaratul feros produce o creștere de peste 60% a absorbției fierului, însoțită de o creștere importantă a sideremiei, situație similară celei întîlnite în anemia prin deficit de fier (Sorensen, 1965).

3.1.3. CONCLUZII ASUPRA ETAPEI DE ABSORBȚIE

Din trecerea în revistă a ipotezelor care au încercat pînă astăzi să aducă lămuriri în complicata etapă a absorbției fierului, cîteva concluzii sînt actuale. În rezumat ele sînt :

1. Fierul este absorbit printr-un proces care depinde de interacțiunea mai multor factori ce acționează în lumenul intestinal, în interiorul celulei mucoase intestinale și în organism.

2. Prin acțiunea sucului gastric, se eliberează pentru absorbția intestinală o cantitate de fier mai mare decît este necesar. Hipoaciditatea, hipoclorhidria și ingestia de alimente bogate în substanțe care extrag sau precipită fierul reduc cantitatea de fier absorbabil.

3. Absorbția fierului are loc în tot tractul gastrointestinal. Cea mai mare cantitate de fier se absoarbe în duoden și jejunul proximal, scăzînd progresiv în segmentele distale ale intestinului.

4. Absorbția fierului este un fenomen discontinuu, fiind mai crescută după mesele care conțin o cantitate mai mare de fier alimentar. Fierul bivalent este absorbit mult mai rapid decît forma trivalentă. Se pare că există două căi distincte în absorbția fierului : una pentru fierul atașat de hem și alta pentru fierul în formă feroasă sau chelații feroși solubili. Fierul alimentar trebuie să fie mai întîi convertit într-una din aceste forme pentru a fi absorbit (Wintrobe, 1975).

5. Suplimentarea alimentației cu acid ascorbic nu are o influență favorabilă asupra absorbției la indivizii normali, ci poate produce chiar

Scanned with OKEN Scanner

o scădere a fierului absorbit. Adăugarea acidului ascorbic în alimentația bolnavilor cu carențe marțiale determină creșterea absorbției fierului.

6. Transportul fierului prin celula mucoasă reprezintă un proces cu consum energetic, care cuprinde cel puțin două etape : în prima etapă se realizează : (*1*) captarea rapidă a fierului la suprafața celulei mucoase și (2) transferul lui la polul sanguin al celulei, de unde o parte pătrunde în plasmă în următoarele ore. Fierul rămas este probabil încorporat în feritina mucozală și apoi eliminat după 3—4 zile, odată cu celula ; a doua etapă s-ar desfășura la rîndul ei în doi timpi : (1) un prim timp de aproximativ două ore, în care transferul de fier în plasmă ajunge rapid la un procent de 80 și (2) un transfer încetinit de fier restant pe o perioadă de 10—24 de ore.

7. Viteza de absorbție și cantitatea fierului absorbit depind de mai mulți factori ca : ritmul și calitatea eritropoiezei (eficientă sau ineficientă), carența sau excesul de fier, prezența anemiei, eventualele perturbări în secreția gastrică sau pancreatică.

8. Absorbția fierului este redusă în sindroamele de malabsorbție, tulburări ale eritropoiezei, în alimentațiile bogate în acid fitic sau fosfor și cînd depozitele tisulare de fier sînt în exces.

9. Creșterea absorbției fierului apare în anemiile hiposideremice, mai ales în cele ivite în cursul sarcinii, în stările cu eritropoieză accelerată și în hemocromatoză.

10. Mecanismul de control al absorbției fierului încă nu este elucidat. Se pare că teoria care atribuie celulelor vilozităților intestinale rolul important în absorbția fierului se bucură de mai mulți adepți.

3.2. TRANSPORTUL FIERULUI

3.2.1. ROLUL TRANSFERINEI

3.2.1.1. TRANSFERUL FIERULUI DIN TRANSFERINĂ ÎN CELULE

Fierul absorbit prin mucoasa intestinală trece în capilarele sanguine. Prin circulația portală o parte din fier este depozitat în ficat, iar alta trece prin venele suprahepatice în circulația generală. În plasmă se află o cantitate foarte mică de fier (aproximativ 4 mg), legată în întregime de transferină.

Transferina leagă doi atomi de fier pe moleculă. Locurile de fixare par să fie identice, fiecare implicînd 5 legături proteice și un ion bicarbonic. Pe lîngă fier, transferina s-a dovedit capabilă să fixeze și alte metale ca : mangan, crom, galiu, indiu, cupru, plutoniu (Worwood, 1974) și să transporte metale ca scandiul sau elementele transuranice (Taylor, 1972). Mecanismul de transport al fierului de către transferină pare să fie specific.

Eliberarea fierului din molecula de transferină este datorită unor mecanisme încă neclare, fiind implicat rolul membranei, ATP-azei (Wise, 1969). Se pare că celulele seriei eritropoietice utilizează preferențial fierul legat de unul din cele două locuri de fixare a fierului pe transferină.

Scanned with OKEN Scanner

Interesant apar transportul și transferul fierului din plasma maternă, prin placentă, la făt (Wong, 1973). Inițial se produce captarea transferinei de către placentă, urmată de eliberarea fierului, dar cu un ritm de 5 ori mai mare decît în țesuturi sau măduva osoasă. Captarea transferinei crește cu progresia gestației, paralel cu transferul fierului la făt (Baker, 1969). Captarea fierului de către placentă și transferul la făt pot fi blocate de hipoxie sau de inhibarea metabolismului oxidativ (Wong, 1973).

Mecanismul transferului fierului în ficat, cu ajutorul transferinei marcate cu ^{59}Fe, este condiționat de gradul de saturare a transferinei cu fier, de prezența unor chelatori ca ATP, ADP, AMP, de glucide sau aminoacizi, ca și de o varietate de agenți reductori ca acidul ascorbic, glutationul sau cisteina (Buchanan, 1969), care cresc probabil ritmul disocierii fierului de transferină și vehiculează fierul în celula hepatică. Schimbul de fier, mediat de chelatori cu greutate moleculară mică, este posibil și în alte țesuturi, ca pielea (Cavil, 1971) sau plămînii (MacDonald, 1969).

Datorită proprietății de a fixa fierul plasmatic, transferina menține continuu în organism echilibrul metabolic al fierului. Nivelul constant al *sideremiei* — factor principal în menținerea acestui echilibru — este dependent de cantitatea de fier absorbită, de rezervele de fier din țesuturi, de intensitatea și viteza proceselor de dezintegrare a hematiilor și de ritmul utilizării fierului pentru sinteza hemoglobinei (vezi și subcapitolele „Transferina“ și „Valorile fierului seric“).

3.2.1.2. TRANSFERUL FIERULUI DIN CELULE ÎN TRANSFERINĂ

Din hematii acest transfer nu este posibil, decît indirect, prin intermediul celulelor reticuloendoteliate, după distrugerea hematiilor îmbătrînite. Fierul, mai întîi redus și apoi eliberat prin liza hematiilor, este reoxidat și legat rapid de transferină în spațiul extracelular (Gaber, 1970). Se pare că reducerea intracelulară a fierului este mediată de xantinoxidază și acidul ascorbic, iar reoxidarea, de ceruloplasmină. Deplasarea fierului din celulă în transferină este influențată și de concentrația plasmatică a transferinei.

Diverși autori au studiat kinetica transportului fierului în plasmă, cu ajutorul fierului radioactiv. Curba dispariției este complexă, prezentînd o pantă rapidă și o descreștere lentă. Se crede că viteza redusă a descreșterii este datorită reîntoarcerii în plasmă a fierului stocat în țesuturi sau unei forme de transport neomogen de fier, care ar putea fi fixat pe mai multe proteine (vezi „Ferokinetica“).

3.2.2. VALORILE FIERULUI DE TRANSPORT

Cunoașterea variațiilor valorilor transferinei și fierului plasmatic (sideremiei) este necesară pentru oportunitatea sau contraindicarea tratamentului cu fier. Dozarea cantității de transferină plasmatică și, respectiv, a capacității de fixare a fierului se face fie prin metode directe — încă neintrate în practică — fie indirect, prin determinarea sideremiei (transferina efectiv saturată), a capacității latente de fixare a fierului

Scanned with OKEN Scanner

de către transferină (capacitatea latentă de saturare a transferinei), a capacității totale de fixare a fierului, egală cu suma primelor două valori, și a coeficientului de saturare cu fier a transferinei (Vevera, 1966).

3.2.2.1 VALORILE SIDEREMIEI LA NORMALI

Este cunoscut faptul că există variații ale acestor valori în raport cu vîrsta și sexul. Influența vîrstei este importantă. Sideremia crescută

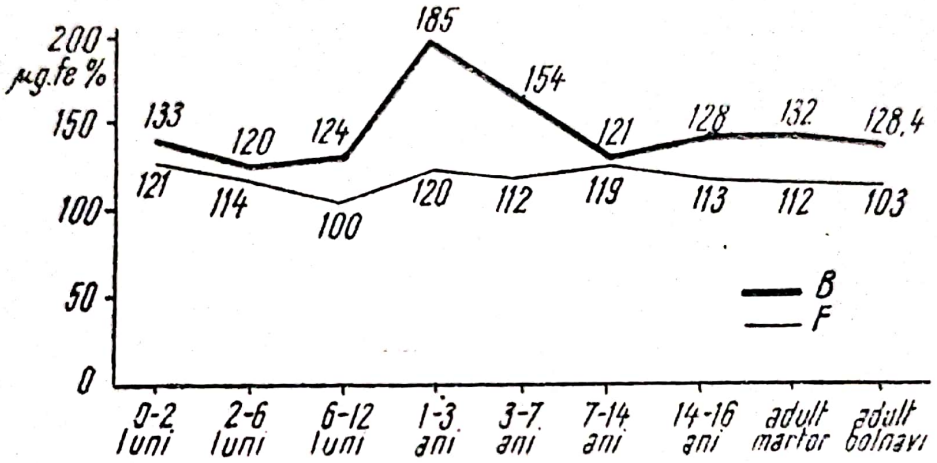


Fig. 3—9. — Curba sideremiei, pe grupe de vîrstă, în raport cu sexul (Vevera, 1967).

la naștere (aproape 200 µg%) coboară în primii ani, apoi revine progresiv, pentru a atinge la pubertate valorile întîlnite la adult. Se pare că imediat după naștere, în sîngele nou-născutului, care conține o mare cantitate de fier, se produc importante modificări ale fierului seric. În primele 12 ore de la naștere, sideremia scade considerabil, urcînd apoi rapid pînă în luna a doua, cînd valorile fierului seric se apropie de cele ale adultului. Din luna a doua pînă în luna a cincea, sideremia scade treptat (Polonowski, 1963). Această perioadă, care se poate extinde pînă la 2 ani, corespunde îndepărtării treptate a copilului de la alimentația la sîn.

Într-o cercetare personală (Vevera, 1967) valorile medii ale fierului seric au fost în mare parte asemănătoare cu cele din alte studii, în afara grupei de vîrstă 1—3 ani, unde s-au găsit permanent valori crescute atît la băieți (155—210 µg%), cît și la fete (115—130 µg%). Diferențele între valorile medii ale sideremiei la băieții și fetele din această grupă erau de asemenea mai mari decît la alte grupe de vîrstă (fig. 3-9). Diferențe evidente, dar mai mici decît la grupa semnalată, au apărut și la grupa de vîrstă 3—7 ani. În general, aceste valori s-au menținut la cifre apropiate la toate grupele studiate, așa că nu am putut considera rezultatele discrepante la grupele de vîrstă semnalate ca determinate de erori de tehnică sau de calcul de laborator.

La adult, valoarea medie a sideremiei este de 132 µg%, la bărbați, și de 112 µg%, la femei (Vevera, 1967).

Scanned with OKEN Scanner

3.2.2.2. VALORILE CAPACITĂȚII TOTALE DE FIXARE A FIERULUI ȘI ALE COEFICIENTULUI DE SATURARE

De la 200—250 μg% la naștere, capacitatea totală de fixare a fierului urcă pînă la 400 μg% la sfîrșitul primului an, revenind la cifrele cunoscute la adult la vîrsta de 8—12 ani. Din aceste date rezultă că saturarea maximă a transferinei se realizează imediat după naștere (Smith, 1972).

La adultul normal, media valorilor capacității totale de fixare a fierului este de 305 μg% la bărbați și de 291 μg% la femei, iar a coeficientului de saturare de 40 % la bărbați și 38% la femei (Vevera, 1967). Cu cît transferina nesaturată cu fier este mai scăzută cantitativ, cu atît coeficientul de saturație se apropie de unitate.

3.2.2.3. VALORILE FIERULUI DE TRANSPORT ÎN STĂRI PATOLOGICE

Determinarea fierului seric, a capacității totale de fixare a fierului și a coeficientului de saturare cu fier a transferinei are o importanță mai mare *în afecțiunile legate direct de metabolismul viciat al fierului,* secundare unei absorbții crescute și depozitări excesive de fier în organe (hemocromatoză), unei absorbții anormale și utilizări defectuoase (anemii sideroblastice), carenței sau pierderii de fier (anemii hipocrome hiposideremice), neutilizării fierului provenit din hemolize excesive (anemii hemolitice) sau unei blocări a sintezei porfirinelor și încorporării defectuoase a fierului în hem (porfirii) (fig. 3-10 și 3-11).

Deoarece nivelul sideremiei și cel al transferinemiei nu prezintă oscilații paralele, determinarea lor concomitentă este obligatorie și importantă pentru diagnostic.

În cursul *anemiilor hiposideremice,* transferina plasmatică este uneori crescută. Această creștere explică creșterea absorbției de fier și a capacității rapide de saturare a transferinei, după tratamentul cu fier. În cazul hemoragiilor acute, nivelul fierului plasmatic scade numai cîteva zile, atunci cînd depozitele de fier au eliberat o mare parte din rezervele lor.

În anemiile hemolitice și megaloblastice nivelul fierului plasmatic nu scade, deoarece nu sînt interesate rezervele de fier. În anemiile hemolitice, creșterea sideremiei la valori constant peste 120 μg% este produsă de cantitatea masivă de fier pusă în libertate după liza eritrocitară (Doczy, 1961).

Afecțiunile inflamatorii, tumorale și afecțiunile cronice hepatice și renale se însoțesc de o scădere a transferinei plasmatice, asociată și cu alte modificări ale proteinelor plasmatice. Cauza anemiilor din cursul bolilor infecțioase și tumorale nu este consumul exagerat de fier, ci scăderea valorică a transferinei plasmatice și, respectiv, a sideremiei. În aceste afecțiuni administrarea de fier nu produce o creștere a sideremiei.

Hepatitele virale sînt în mod constant însoțite de hipersideremie, datorită insuficienței celulei hepatice de a fixa și reține fierul. Uneori, hipersideremia este legată de evoluția bolii, valorile fierului seric

Scanned with OKEN Scanner

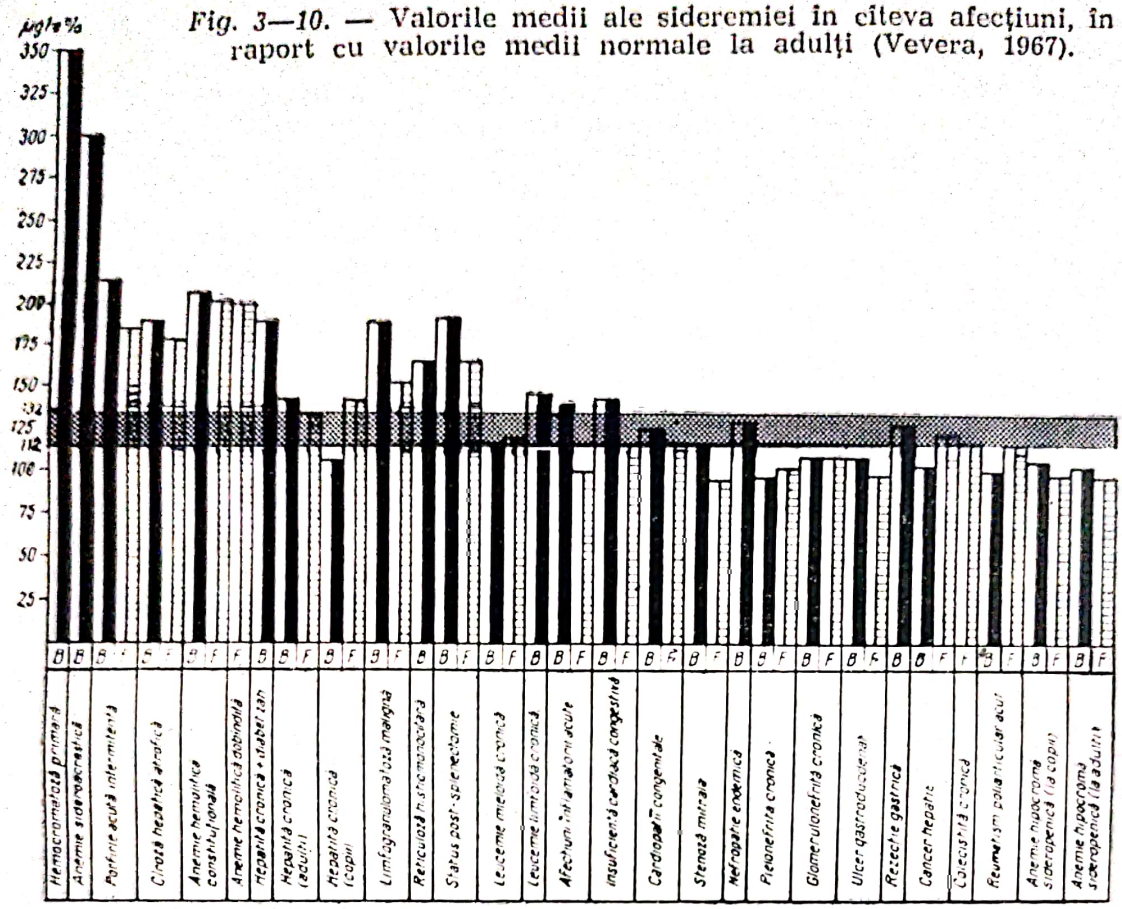


Fig. 3—10. — Valorile medii ale sideremiei în cîteva afecțiuni, în raport cu valorile medii normale la adulți (Vevera, 1967).

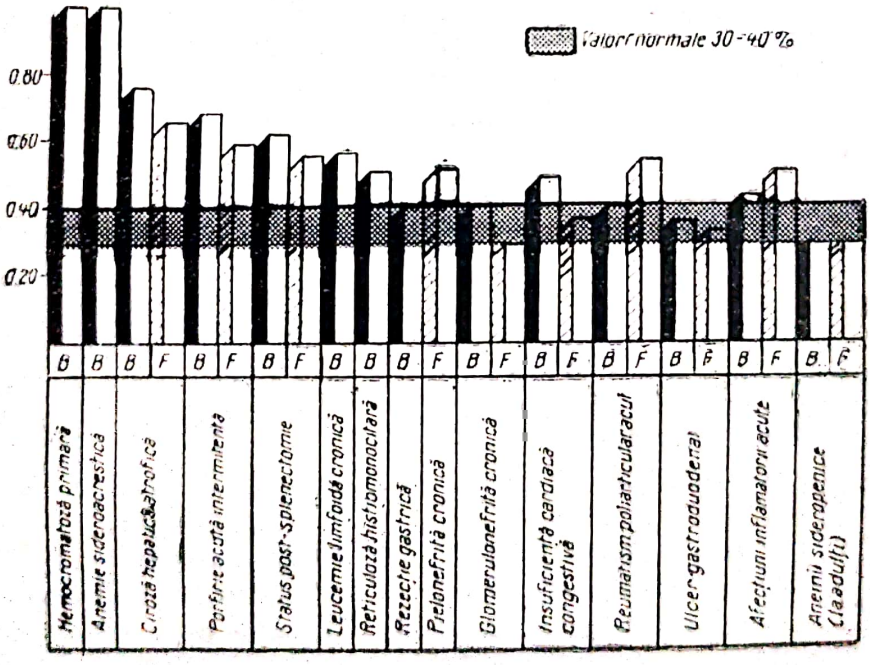


Fig. 3—11. — Valorile medii ale coeficientului de saturare cu fier a transferinei în cîteva boli, comparativ cu valorile normale (Vevera, 1967).

Scanned with OKEN Scanner

fiind cu atît mai crescute, cu cît evoluția bolii este mai severă. Sideremia apare însă normală sau chiar redusă în icterele obstructive. Deosebirile dintre valorile cantitative ale fierului seric din icterul parenchimatos și cele din icterul obstructiv constituie un element de laborator util în diagnosticul diferențial al unor forme de icter, aspect discutabil însă după părerea lui Gavrilă (1960).

S-au semnalat creșteri ale sideremiei și capacității totale de fixare a fierului *după administrarea* izolată sau în asociere *a citostaticelor* (ciclofosfamidă, antifolice, sulfat de vinblastină). Mecanismul biochimic al acestor creșteri cantitative nu poate fi explicat de procesele hemolitice sau de încetinirea sintezei de hemoglobină, întîlnite în cursul proceselor tumorale tratate cu citostatice (Weinfeld, 1962).

În afara afecțiunilor dependente de metabolismul fierului și a celor semnalate — cu rezervele amintite —, în alte afecțiuni, variațiile valorilor fierului de transport sînt atît de mari — nu numai într-o grupă de boli, ci chiar la același bolnav —, încît de multe ori nu pot fi interpretate ca revelatoare pentru un dezechilibru metabolic al fierului (tabelul 3-V).

Tabelul 3—V

VALORILE SIDEREMIEI, TRANSFERINEI NESATURATE ȘI ALE COEFICIENTULUI DE SATURARE ÎN CURSUL UNOR AFECȚIUNI
(VEVERA, 1967)

Afecțiunea	Sideremia	Transferina nesaturată	Coeficientul de saturare
Hemocromatoza primară	++	—	++
Anemie sideroblastică	++,+	—,+	++,+
Anemie hiposideremică	—	+	—
Anemie hemolitică	—,N,+	—,N	+
Anemie megaloblastică	N,+	—,N	+
Stări infecțioase sau inflamații acute	—,N	—,N	N,+
Hepatite virale	+,N	—,N	N,+
Tumori maligne	—	—,N	+
Hemopatii maligne	+,N	—,N	+
Ciroze hepatice	+	—	+
PAI	+	N	+
Stări după splenectomie	+	N	+
Nefropatii cronice	—,N	—	N,+
Insuficiență cardiacă	—,N,+	—,N	N,+
Ulcer gastroduodenal	—,N	—,N	N,+
Rezecție gastrică (fără anemie)	—,N,+	—,N	N,+

Important apare și momentul în care se fac recoltările de sînge ca și materialul utilizat în acest scop. Valorile fierului seric din sîngele recoltat în primele ore ale dimineții sînt cu 30—40 $\mu g\%$ mai mari decît din cel recoltat seara. În cursul nopții sideremia urcă progresiv, fiind cu mult mai crescută după un somn profund. Aceste variații sînt inversate la cei ce lucrează noaptea.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.3. ROLUL CERULOPLASMINEI

Ceruloplasmina este o α_2-globulină plasmatică, cu greutatea moleculară de 15 500, conținînd 8 atomi de cupru pe o moleculă. Are o funcție enzimatică, acționînd ca o fero-O_2-oxidoreductază (feroxidază), cu rol în captarea fierului de către transferină (Osaki, 1969). Un rol similar îl are și o altă proteinferoxidază identificată de Topham (1970), denumită feroxidaza II.

În prezența ceruloplasminei și transferinei, Fe^{2+} este oxidat rapid. În absența unei cantități suficiente de ceruloplasmină, activitatea sa feroxidazică este înlocuită de feroxidaza II.

Activitatea feroxidazică a ceruloplasminei este foarte importantă la om, argumentul clinic fiind frecvența anemiei prin deficit de fier în boala Wilson, cu toate că activitatea feroxidazică pare să fie suficientă pentru a menține normal turnoverul fierului plasmatic. Dar în transportul fierului, se pare că ceruloplasmina nu are un rol bine definit (Shokeir, 1972).

3.2.4. ROLUL HEMOSIDERINEI ȘI AL FERITINEI

Asemenea transferinei, ar putea fi posibil ca feritina și hemosiderina să aibă un rol în transportul fierului. Wöhler (1961), cercetînd schimburile de fier între compușii neheminici — în electroforeza pe hîrtie a unui amestec de hemosiderină, feritină și transferină —, rezumă în schema din fig. 3-12 schimbul de fier între acești compuși și rolul lor în transportul și punerea în rezervă a fierului ; astfel s-ar putea explica — după opinia lui Wöhler — și formele intermediare dintre feritină și hemosiderină, puse în evidență de Shoden (1960).

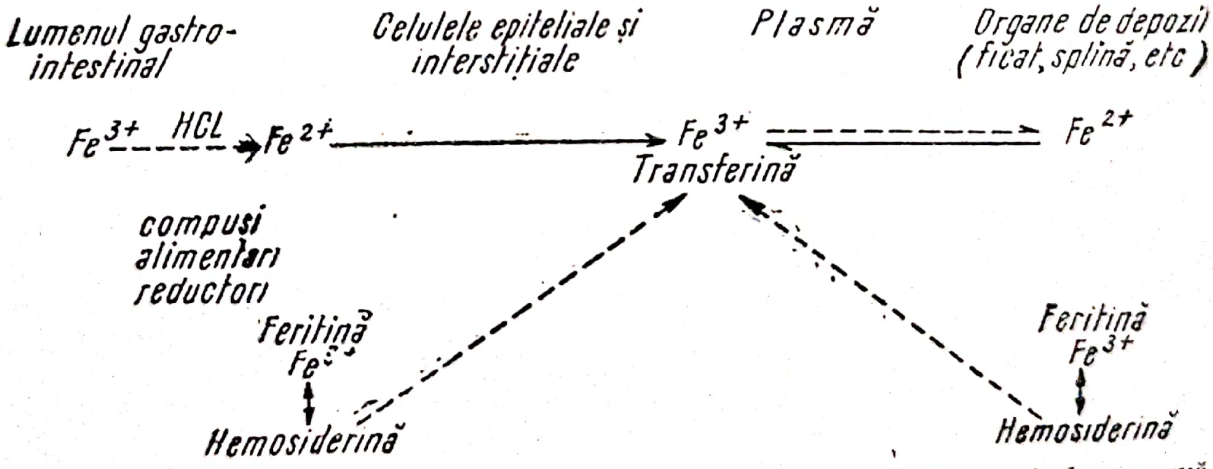


Fig. 3—12. — Schimburile de fier între compușii de transport și cei de rezervă (după Wöhler, 1961).

3.2.5. FEROKINETICA

Cantitatea de 1—1,5 mg fier absorbită zilnic nu va fi eliminată total din organism decît peste 10 ani (Cavill, 1974). În acest timp fierul se află în permanentă mișcare în organism, începînd de la preluarea lui de la locul de absorbție, pînă la sediile de utilizare, depozitare și eliminare.

Scanned with OKEN Scanner

Punctul de plecare al ferokineticii începe cu legarea fierului de transferina circulantă. Prin acest sector o cantitate de 25—30 mg fier este încorporată zilnic în hematii pentru sinteza hemoglobinei. La sfîrșitul vieții hematiei, fierul este eliberat de activitatea catabolică reticuloendotelială și se reîntoarce în plasmă.

Toți compușii de fier ai corpului — cu excepția probabil a hemosiderinei — se află într-o interdependență funcțională, schimbîndu-și permanent fierul prin intermediul transferinei plasmatice. Ferokinetica oferă informațiile cele mai exacte, pentru aprecierea metabolismului fierului. După administrarea unei cantități de fier marcat (^{59}Fe) la un subiect normal, 80—90% din aceasta apare la 6—10 zile în eritrocitele periferice, timp în care se realizează sinteza hemoglobinei. Apoi fierul marcat revine în plasmă după distrugerea eritrocitelor și numai o cantitate foarte mică ajunge în depozite. Se urmăresc în continuare ritmul de dispariție a fierului marcat din plasmă și calea parcursă, măsurîndu-se radiația deasupra sacrului (pentru măduva osoasă), ficatului și splinei.

Încercările de cercetare a circuitului fierului au fost deschise de Hahn (1939), prin utilizarea materialului radioactiv în investigațiile fierului plasmatic. După 1950, studiile de ferokinetică cu ^{55}Fe și ^{59}Fe s-au extins și asupra fierului hematiilor circulante și asupra precursorilor eritrocitari. Dezvoltarea tehnicilor matematice în analiza în timp a curbelor de activitate a lărgit sfera studiului *clearance*-ului fierului plasmatic prin analize compartimentale, în condiții normale și în cursul diferitelor boli ce antrenează tulburări în metabolismul fierului (Cook, 1970).

Cu ajutorul ^{59}Fe s-au putut face astfel investigații în legătură cu viteza și intensitatea proceselor metabolice ale fierului, ca și aprecieri exacte asupra funcției sistemului eritropoietic. Deoarece kinetica fierului este strîns legată de sinteza de hemoglobină, cele mai multe studii au ca scop cercetarea ritmului și locului eritropoiezei, pentru evaluarea eficienței sale (Wintrobe, 1975). Informația de bază este obținută prin măsurarea ritmului de dispariție a fierului radioactiv legat de transferina plasmatică — după injectarea intravenoasă — și de încorporare în eritrocite în următoarele 7—14 zile.

Studiul ferokineticii necesită în general o doză foarte mică de ^{59}Fe (5—10 μCi), care nu modifică echilibrul dinamic al fierului din organism, dar care emite raze γ puternice ce permit o bună selectare, chiar din afara organismului (Vîlcu, 1977). ^{59}Fe este injectat direct ca citrat feros sau este inițial legat de transferină prin incubație cu plasmă proaspătă. Se fac recoltări frecvente de sînge în primele 7 ore și apoi zilnic, cercetîndu-se radioactivitatea plasmatică și a hematiilor, concentrația plasmatică a fierului, turnoverul fierului plasmatic.

Investigațiile de ferokinetică cu ^{59}Fe trebuie făcute cu discernămînt, din cauza duratei lungi de cercetare și a complicațiilor metodologice ale probelor. Dintre parametrii uzuali ai ferokineticii pot fi calculați, printr-o simplă analiză a *clearance*-ului ^{59}Fe legat de transferină, următorii :

Turnoverul fierului plasmatic (TFP), care este calculat din concentrația de fier plasmatic și rata dispariției din plasmă a radiofierului injectat. TFP este o oglindă a activității totale eritroide, deoarece la normali sau în stările cu eritropoieză crescută, peste 70% din fierul

Scanned with OKEN Scanner

ce trece prin plasmă este captat în măduvă, pentru sinteza hemoglobinei (Smith, 1972). Valoarea normală a TFP este de 0,50 mg/kilocorp/zi, arătînd că reînnoirea fierului plasmatic se face de 8—10 ori pe zi. Reducerea TFP arată o diminuare a activității eritroide — anemie aplastică, anemie refractară (Smith, 1972) —, deși aceasta poate fi uneori mascată de o creștere compensatorie în turnoverul țesuturilor neeritroide. Creșterea TFP sugerează augmentarea activității eritroide — anemie hemolitică, anemie prin deficit de fier, anemia din infecții, policitemie (Smith, 1972) —, dar uneori captarea crescută în alte țesuturi poate reprezenta un factor de eroare (Cavill, 1974) (tabelele 3-VI și 3-VII).

Tabelul 3—VI

VALORILE MEDII ALE FEROKINETICII
(MODIFICAT DUPĂ WINTROBE, 1975 ȘI SMITH, 1972)

Studiul	Calculul	Valori medii normale
$T^1/_2$	grafic, calcul semilogaritmic al dispariției radioactivității plasmatice	86 de minute
TFP	$\frac{0{,}693}{^{59}Fe\ T^1/_2\ (minute} \times$ Fe plasmatic (ng/ml) × volumul plasmatic (ml) × 1 440	30—40 mg/zi
	sau $\frac{\text{Fe plasmatic } (\mu g/dl) \times 100 \times \text{hematocrit}}{T^1/_2 \times 100}$	0,7 mg/zi/dl sînge
CUE	$\frac{\text{radioactivitatea din ziua a 14-a/ml sînge} \times 100}{\text{timpul 0 de radioactivitate/ml sînge}}$	80%
TFE	TFP × CUE	21 mg/zi sau 0,56 mg/zi/dl sînge
TTM	grafic, calcul semilogaritmic	3,5 zile

LEGENDĂ :
$T^1/_2$ — Exprimarea în minute a perioadei în care radioactivitatea plasmatică scade la jumătate (permite calcularea vitezei de reînnoire a fierului plasmatic sau *clearance*-ul fierului plasmatic).
TFP — Turnoverul (reînnoirea) fierului plasmatic.
CUE — Coeficientul de utilizare maximă de ^{59}Fe în eritrocite.
TFE — Turnoverul fierului eritrocitar.
TTM — Timpul de tranzit medular.

Procentul de încorporare a fierului în hematii (coeficientul de utilizare maximă a ^{59}Fe în hematii, coeficientul de utilizare eritrocitară — CUE), din care se poate deduce activitatea eritropoietică efectivă a măduvei.

Atît TFP, CUE, cît și alți parametri de ferokinetică (TFE = turnoverul fierului eritrocitar ; TTM = timpul de tranzit medular ; $T^1/_2$ = perioada în care radioactivitatea plasmatică scade la jumătate) pot fi urmăriți în tabelele 3-VI și 3-VII.

Aceste metode nu dau însă răspunsul la întrebarea cît fier este utilizat în măduvă și cît este de eficient acest proces.

Cu toate limitele acestor metode, investigațiile de ferokinetică își găsesc aplicarea în insuficiențele medulare — unde atît TFP, cît și rata

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3—VII

VALORILE MEDII ALE FEROKINETICII ÎN CÎTEVA CATEGORII DE ANEMII (DUPĂ WINTROBE, 1975)

	$T^{1}/_{2}$ (minute)	TFP (mg/zi/dl)	CUE (%)	TFE (mg/zi/dl)
Normal	86	0,7	80	0,56
Anemie hipoplazică	267	0,45	23	0,10
Anemie hemolitică (sferocitoză ereditară)	24	3,42	57	1,87
Eritropoieză ineficientă *(thalassemia major)*	21	6,87	18	1,24

de încorporare a fierului în eritrocite sînt scăzute —, în anemiile sideroblastice şi, eventual, în hemocromatoză pentru diferenţierea formelor clinice şi a gradului de supraîncărcare cu fier a ţesuturilor (Vîlcu, 1977). Studiul ferokineticii — ca cercetare de rutină — nu este justificat în anemiile prin deficit de fier şi relativ justificat în anemiile hemolitice.

3.3. UTILIZAREA FIERULUI

3.3.1. FACTORII IMPLICAŢI ÎN MIŞCAREA FIERULUI ÎN CELULA RE

În celulele reticuloendoteliale (RE), cea mai mare parte a fierului pătrunde sub formă de hemoglobină intracelulară, provenită din degradarea hematiilor îmbătrînite şi într-o proporţie mică, din fagocitoza hematiilor tinere, dar structural anormale. Hemoglobina extracelulară prezentă în plasmă şi legată de haptoglobină şi hemopexină pătrunde — ca şi cantităţile reduse de feritină din plasmă — în hepatocite (Lipschitz, 1971 ; Hershko, 1972).

Cercetări experimentale au arătat că locul de sechestrare şi distrugere a hematiilor este în funcţie de gradul de degradare. Dacă degradarea este relativ moderată, cea mai mare parte a hematiilor este reţinută în splină. Hematiile intens degradate sînt sechestrate predominant în ficat. Aceşti receptori specifici par să reprezinte sediul iniţial al procesului de fagocitoză. Imediat după fagocitoza eritrocitului, hemoglobina este catabolizată, cu formare de pigmenţi biliari, eliberarea fierului şi reîntoarcerea aminoacizilor proveniţi din globină spre *pool*-ul proteinic al corpului (fig. 3-13).

Fierul feric care este eliminat din hem pătrunde în citoplasmă, unde va fi încorporat în feritina de depozit, după ce iniţial a fost cuprins pentru scurt timp în membrana labilă de legătură a agregatelor de feritină (Lessin, 1972). În condiţii fiziologice, cea mai mare parte a fierului va fi eliberată şi neutralizată în următoarele ore, rămînînd doar o cantitate redusă, sub formă de compus de depozit. Fierul eliberat din celulele RE sub formă feroasă va fi legat de transferină şi oxidat în forma ferică, printr-o reacţie catalitică mediată de ceruloplasmină.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de control al eliberării fierului din celulele RE este puțin elucidat. Cantitatea de fier care pătrunde în plasmă este dependentă de cantitatea de hemoglobină intracelulară, de ritmul eritopoiezei, de concentrația plasmatică a fierului și de influența anumitor hormoni (Lipschitz, 1971) (fig. 3-14).

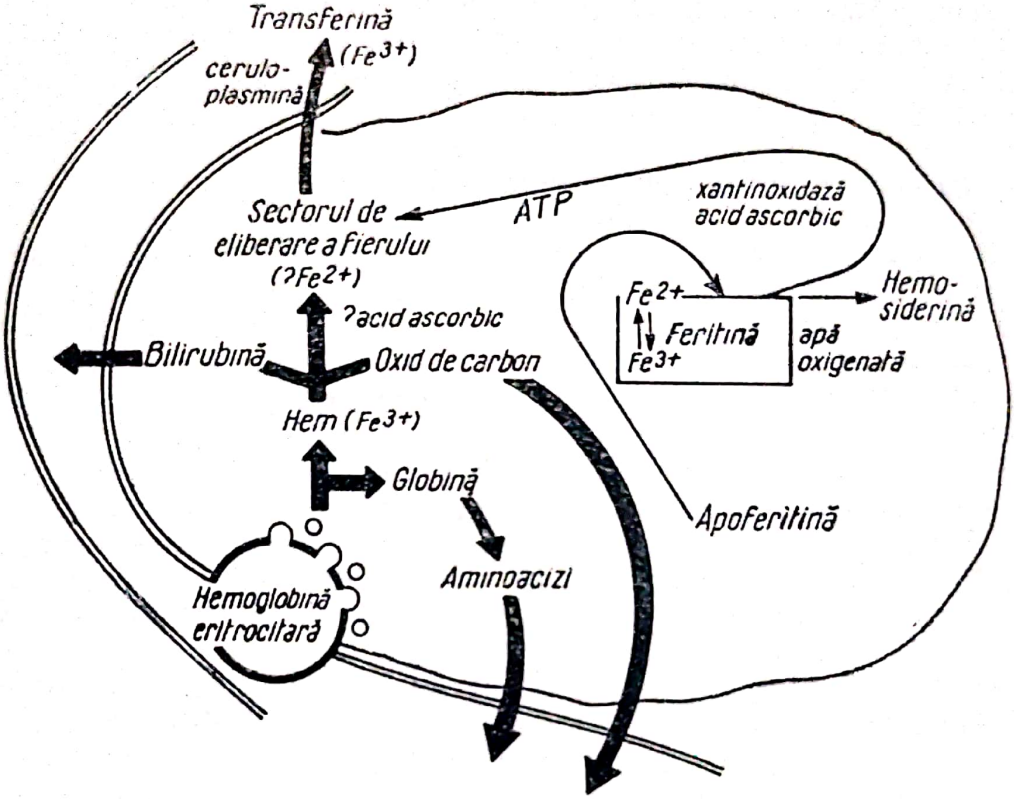


Fig. 3—13. — Reprezentarea posibilă a lanțului metabolic de pătrundere a fierului în celulele RE (după Linch, 1974).

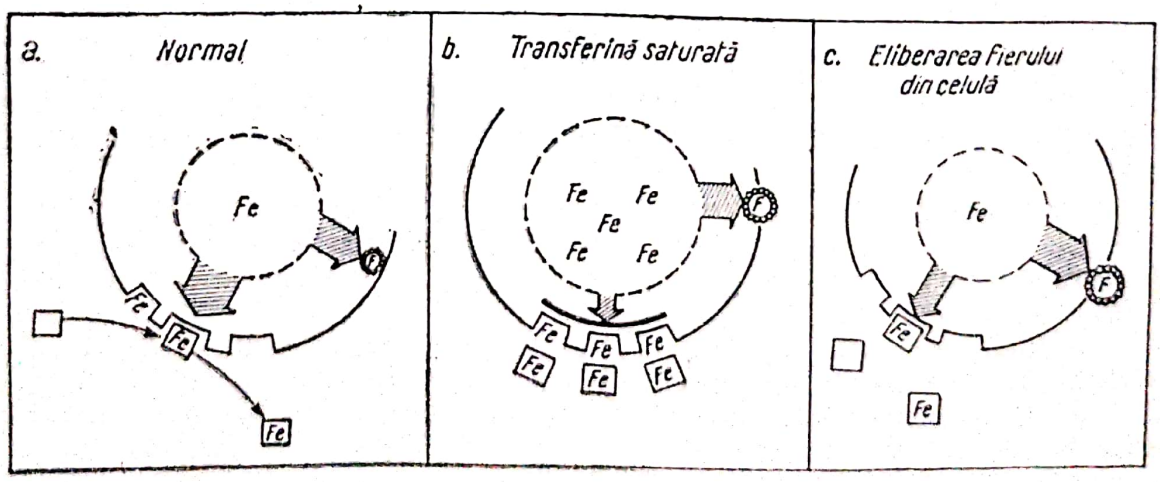


Fig. 3—14. — Mecanismul prin care concentrația plasmatică a fierului poate controla eliberarea fierului reticuloendotelial.

a — în situații normale, fierul trece din celulă în feritina de depozit ; *b* — cînd transferina este saturată, eliberarea fierului din celulă este oprită, rezultînd o creștere a sintezei de feritină ; *c* — sub influența unei stimulări a sintezei de feritină, fierul nou-sosit este deviat spre depozite (după Lipschitz, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

În prezența unei stimulări eritropoietinice adecvate, factorul principal care determină ritmul eritropoiezei îl constituie rezervele din depozitele reticuloendoteliale de fier și din absorbția intestinală. Dacă rezerva funcțională a SRE pentru producerea de hemoglobină este considerabilă, eritropoieza este nelimitabilă. Nu există totuși întotdeauna un raport direct între ritmul distrugerii eritrocitare — care uneori poate crește de 20—40 de ori peste valorile normale — și ritmul catabolismului hemoglobinic — care nu poate depăși valoarea normală de peste 7 ori (Tenhunen, 1970).

3.3.2. UTILIZAREA FIERULUI ÎN CURSUL ERITROPOIEZEI

Eritropoieza normală în măduva osoasă începe cu diferențierea unei celule stem eritropoietin-dependente (proeritroblastul). Ulterior, procesul de maturație continuă pînă la producerea eritrocitelor mature (Hardisty, 1974). Producția de eritopoietină renală — hormonul de reglare a eritropoiezei — este controlată de gradul de oxigenare tisulară locală, care, la rîndul lui, este dependent de o serie de factori (concentrația hemoglobinei circulante, eficiența oxigenării pulmonare, afinitatea pentru oxigen a hemoglobinei, debitul cardiac, nevoile tisulare de oxigen) (Jacobs, 1974). Mecanismul de acțiune a eritropoietinei implică producerea mai multor tipuri de ARN în eritroblast, care sînt probabil corelate cu etape diferite din sinteza de hemoglobină și creșterea captării de fier (Krantz, 1970).

Fierul pentru eritropoieză ajunge în măduvă prin plasmă, oricare i-ar fi locul de origine, cea mai mare contribuție avînd-o fierul din SRE, derivat din catabolismul hemoglobinei sau din depozitele de feritină ori hemosiderină. Într-o cantitate mai mică, fierul pătrunde în plasmă și din celulele parenchimatoase hepatice, din alte țesuturi sau prin absorbție intestinală.

Se pare că nu toți atomii de fier legați de transferina plasmatică au un rol egal în eritropoieză. Bessis (1962), prin studii electronomicroscopice, consideră că granulele de feritină sau hemosiderină pot fi transferate din celula reticulară în eritroblast printr-un proces de rofeocitoză (vezi p. 77), care, după opinia lui Deiss (1970), pare să fie de importanță minoră.

Eliberarea fierului din celulele RE în plasmă este influențată de cîțiva factori ca : forma fierului de depozit, vîrsta hematiilor degradate din care a provenit fierul, gradul de saturare cu fier a transferinei plasmatice (Jacobs, 1974).

Studii autoradiografice arată că cea mai mare captare de fier se produce în proeritroblast și eritroblast și cea mai mică, în reticulocit. Ritmul eritropoiezei este determinat însă nu numai de cantitatea de fier utilizabil, ci și de ritmul în care poate fi mobilizat acesta în sectorul plasmatic.

Transferul de fier din transferină în eritroblast se face de la suprafața celulei spre interior. Eliberarea de fier la suprafața celulei pare să fie dependentă de integritatea receptorilor locali, iar a transferului de fier în celulă, de integritatea mecanismului respirator. Pătrunderea fie-

Scanned with OKEN Scanner

rului în celulă este legată de ritmul sintezei hemului (Ponka, 1971). Nu se știe însă dacă hemul afectează receptorii de membrană ai complexului fier-transferină direct sau printr-o inhibare a unei etape de transfer al fierului în celulă. O reprezentare simplificată a pătrunderii fierului poate fi urmărită în fig. 3-15.

Drumul parcurs de fier din membrana eritroblastului spre locul de

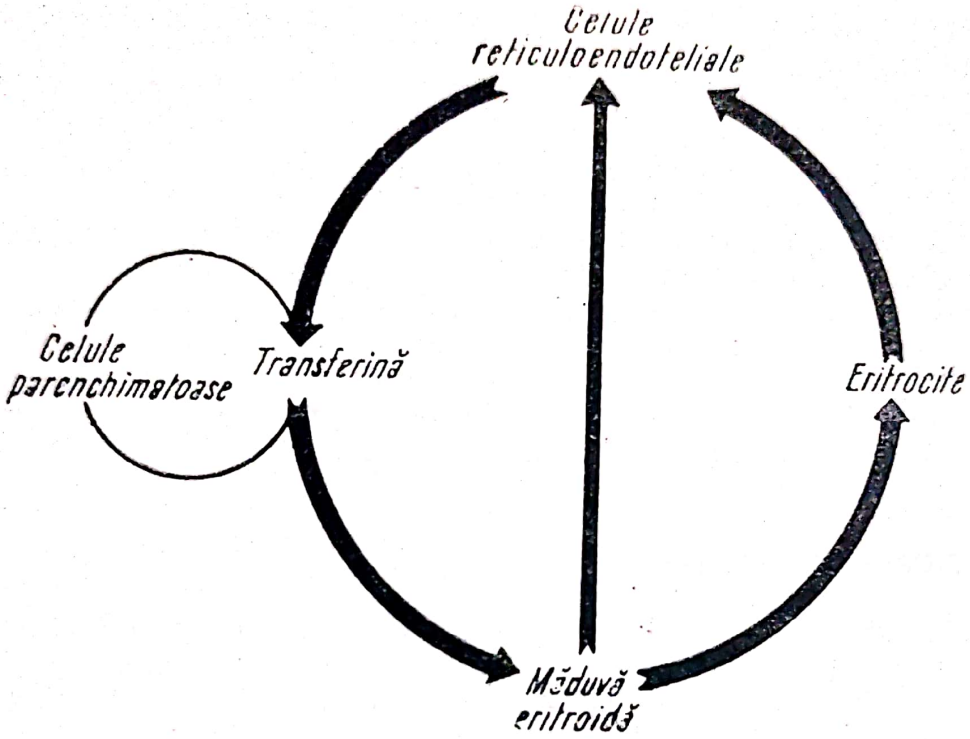


Fig. 3—15. — Căile majore ale circuitului fierului în organism (după Linch, 1974).

Cea mai bogată sursă de fier plasmatic este reprezentată de SRE, care cedează aproximativ 20 mg fier/zi, rezultat din catabolismul hemoglobinei hematiilor distruse. Restul de 9 mg fier provin din hemoglobina eliminată ca rezultat al distrugerilor celulare în timpul eritropoiezei și de fierul neheminic. În plasmă fierul este legat de transferină. Drumul fierului este unidirecțional, de la SRE la măduva eritroidă. În anumite țesuturi, ca parenchimul hepatic, fluxul fierului este bidirecțional, dar numai pentru o cantitate de 1 mg fier/zi (după Linch, 1974).

sinteză a hemoglobinei este încă insuficient cunoscut. Se pare că mitocondria constituie capătul acestui drum și tot ea este locul de acțiune a hemsintetazei și al acumulărilor de fier în exces, sub formă de feritină (Tanaka, 1972) — mai mult în eritroblast decît în reticulocit (Alfrey, 1972) — în anumite stări patologice, în care sinteza de hemoglobină este alterată.

Acumulările anormale de fier în eritroblast, ce apar în veziculele citoplasmei sau în depozitele mitocondriale, par să fie strîns legate de creșterile concentrației în fier a serului. Mecanismul de producere a acumulării fierului în mitocondrii, uneori dispuse în jurul nucleului *(ringed-sideroblasts)*, nu este cunoscut, dar acest fenomen nu este niciodată întîlnit în cursul unei dezvoltări normale a precursorilor hematiei. Dealtfel,

Scanned with OKEN Scanner

nici forma chimică a fierului mitocondrial nu este cunoscută, dar ea pare a fi diferită de feritină.

După părerea lui Jandl (1963), captarea fierului din transferină se face numai de către reticulocite, care-l utilizează pentru sinteza hemului. Trecerea fierului plasmatic în formă de fier hemoglobinic este un proces complex, în care se disting, după opinia autorului citat, mai multe etape :

a) separarea fierului de transferina plasmatică ;

b) pătrunderea fierului în stroma reticulocitelor și fixarea în acest loc a unei proteine neglobinice ;

c) eliberarea fierului din această legătură și trecerea lui în citoplasmă ;

d) încorporarea fierului în protoporfirină, pentru formarea hemului, prin intermediul ferochelatazei (Worwood, 1974).

Trecerea și, respectiv, înglobarea fierului în reticulocite nu se fac în același ritm cu sinteza hemului. Captarea fierului se face în limite relativ constante, chiar dacă există variații ale nivelului transferinei (de la 2 la 5 ng/ml) și nu este influențată de prezența unor chelatori de tipul EDTA. În schimb, această captare este mult diminuată în prezența anoxiei, a unor inhibitori metabolici (Morgan, 1974). Captarea fierului de către reticulocite apare deci ca un proces dependent de integritatea metabolismului celular.

3.3.3. SECTOARELE DE FIER LABILE

Utilizarea fierului radioactiv a permis urmărirea pe etape a drumului pe care îl parcurge fierul provenit din degradarea hemoglobinei sau care va fi folosit pentru sinteza ei. Pentru a se putea realiza acest studiu sînt necesare însă o serie de condiții tehnice, printre care obținerea unui fier radioactiv cu activitatea specifică ridicată. Această activitate specifică mare este indispensabilă, deoarece izotopul trebuie administrat în doze infime, de cîțiva μCi, pentru a nu provoca nici o perturbare în metabolismul fierului. După administrarea dozelor reduse de ^{59}Fe „trasor", este necesar studiul radioactivității nu numai în plasmă și hematii, ci și în măduva osoasă și organele de rezervă. Astăzi, acest studiu este posibil atît la animalele mici, cît și la oameni.

Studiile cu fier radioactiv au permis să se măsoare activitatea de sinteză a hemoglobinei și să se urmărească soarta celulelor marcate, într-un timp determinat. Timpul scurs între marcarea și încorporarea maximă de fier în hematie indică timpul maxim scurs între stadiul proeritroblastic și apariția reticulocitului (Najean, 1969). Cifrele care arată acest timp sînt însă în parte inexacte, deoarece de la injectarea intravenoasă pînă la utilizarea lui de către celulele seriei eritroblastice, fierul trece prin *sectoarele labile* intercalate între *plasmă și sectoarele fixe* : fier-hem, fier de depozit.

Cu ajutorul probelor de radiofier, s-a reușit să se pună în evidență existența constantă a sectoarelor labile, precum și măsurarea lor la omul normal și în cîteva afecțiuni hematologice. Aceste sectoare de fier labil sînt intercalate, pe de o parte, *între plasma sanguină și organele de rezervă*, iar pe de altă parte, *între plasmă și hemoglobină eritrocitară*.

Scanned with OKEN Scanner

Traversînd aceste sectoare labile, are loc un schimb continuu de fier între organele de rezervă, plasma sanguină și pigmentul sanguin (Pollycove, 1961) (fig. 3-16).

Trecerea fierului din plasmă în sectoarele fixe nu trebuie deci înțeleasă ca o simplă mișcare de translație plasmă-hem sau plasmă-depozit, ci ca o trecere mediată de sectoarele labile neplasmatice. Existența acestor sectoare este dovedită atît de asincronismul între maturația celulară rapidă și încorporarea lentă a fierului în eritrocitul normal, cît și de atingerea mai rapidă a radioactivității maxime în cursul hemolizelor.

Fierul labil se află în numeroase celule ale organismului, pe lîngă eritroblaști și reticulocite. Prezența unui *sector labil în organele de rezervă* nu este în realitate un fapt chiar atît de nou, deoarece schimburi între fierul plasmatic și feritină și hemosiderina din organele de rezervă au fost puse în evidență și de Heilmeyer, înainte de anul 1957. De atunci, în afara modelului propus de Pollycove, pe care l-am descris mai detaliat, au mai fost descrise alte modele, care pot fi urmărite comparativ în fig. 3-16.

Sectorul labil prehemoglobinic — în care se află fierul neheminic ce ia parte la schimburile de metal în precursorii eritrocitari — a putut fi întrezărit în 1957, cînd Bessis a constatat, cu ajutorul microscopului electronic, prezența cristalelor de feritină și aglomerărilor de hemosiderină în interiorul eritroblaștilor medulari. Odată cu maturarea celulară și apariția hemoglobinei, fierul neheminic dispărea. În eritroblaști și reticulocite, fierul neheminic poate fi prezent într-o cantitate de 20 de ori mai mare decît fierul hemoglobinic.

3.3.4. IMPORTANȚA SECTORULUI DE FIER LABIL NEHEMINIC ERITROBLASTIC ÎN UTILIZAREA FIERULUI

În studiile asupra kineticii normale a fierului la om, Pollycove (1961) arată că din cele 35 mg fier plasmatic care se reînnoiește zilnic, 32 mg (91%) părăsesc plasma pentru a pătrunde în sectorul labil eritropoietic, în timp ce cantitatea de fier care se schimbă zilnic între plasmă și organele de rezervă nu depășește 1 mg (3%); trebuie semnalat că Pollycove este singurul autor care consideră cantitatea de fier plasmatic ce se reînnoiește zilnic ca fiind egală cu 35 mg.

Pătrunderea fierului plasmatic în precursorii eritrocitari este rezultatul unui proces activ mediat de reacții enzimatice, care vor constitui, fără îndoială, obiectul unor cercetări viitoare legate de biochimia fierului.

În eritrocite, cantitatea de fier labil diminuă, probabil ca rezultat al utilizării fierului pentru sinteza hemului. Procentul de fier încorporat în hem rămîne nemodificat în stările normale, dar scade la limită în anemiile aplastice. Acest prag, exprimat în procente față de radioactivitatea globulară, în reticulocitul uman normal este de 15—30%, după 2,5—3 ore de la injectarea radiofierului. Procentul crește la 30—50 în anemia hipocromă hiposideremică și în anemia hemolitică (Najean, 1969).

Examenele citologice arată că există posibilitatea unei utilizări directe de către eritroblast a fierului provenit din celulele reticulare, în cazul cînd aceste celule sînt sediul unui schimb rapid cu transferina plasmatică.

Scanned with OKEN Scanner

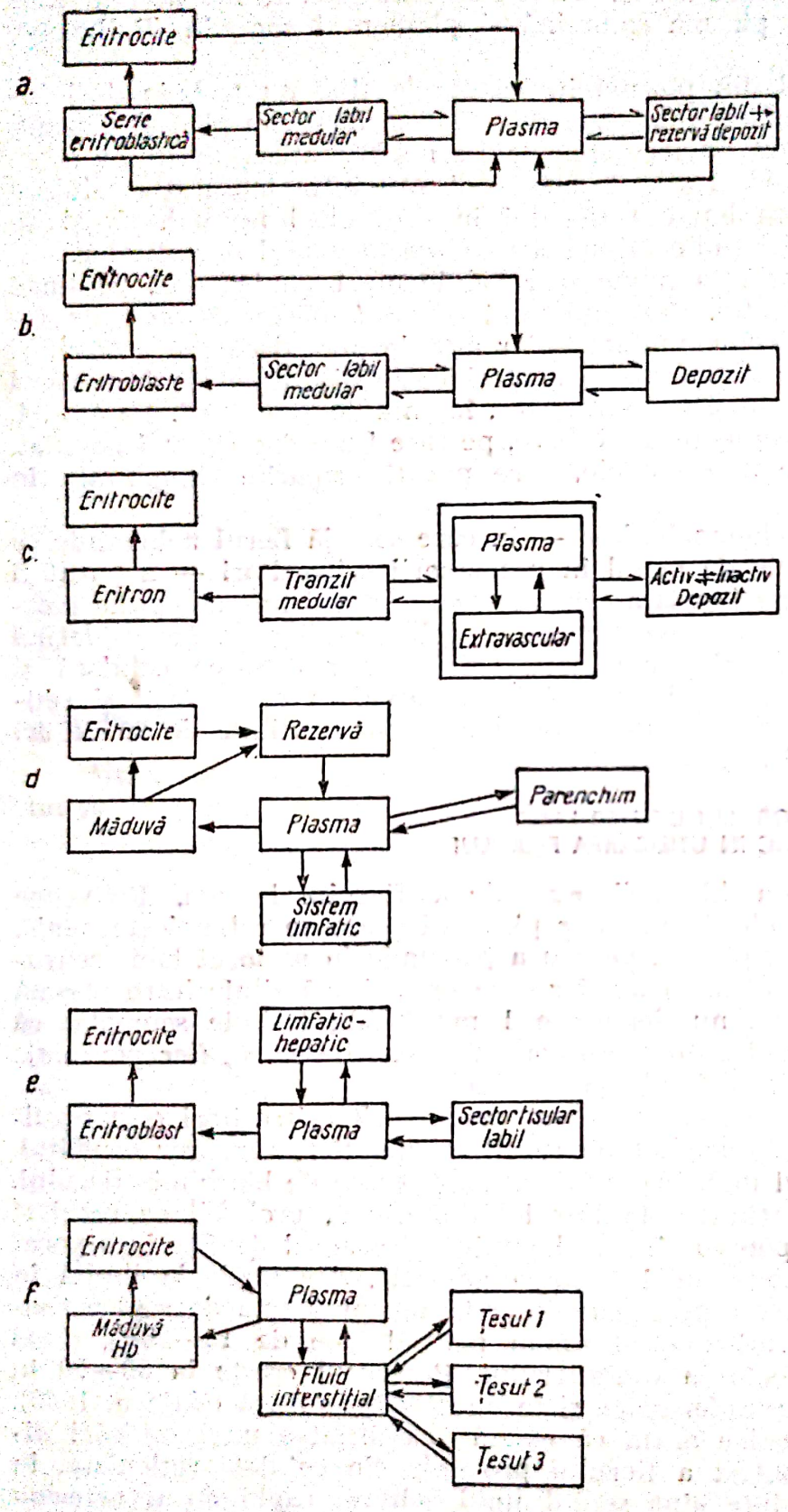


Fig. 3—16. — Modele fiziologice ale metabolismului fierului, cu și fără prezența sectoarelor labile după : *a* — Pollycove (1961) : schema circuitului fierului în organism. Existența unui sector labil între plasmă și organele de rezervă, plasmă și sistem eritropoietic, cu schimbul continuu de fier între aceste compartimente ; *b* — Garby (1963) : nu admite existența unui *feed back* spre plasmă de la sectorul precursorilor eritrocitari, considerînd sectorul de depozit ca singurul compartiment ; *c* — Sharney (1965) combină plasma cu un sector labil extravascular spre un unic subsistem de transport ; fierul nu se întoarce direct din hematii în plasmă, trecînd mai întîi prin sectorul activ de depozit ; *d* — Finch (1965) susține că fierul eritroid urmează un circuit cu sens unic de la măduvă spre hematii ; fierul poate reveni în plasmă de la fiecare sector ; *e* — Najean (1967) : propune un model mai simplu, în care fierul eritroid intră în sectorul eritroblastic și apoi, după o întîrziere datorită maturației, trece spre sectorul fierului eritrocitar; *f* — Cavill (1974) : restrînge numărul sectoarelor ; în circuitul eritroid, fierul părăsește plasma într-un singur sens spre măduvă și apoi în hematiile circulante ; fierul provenit din catabolismul hemoglobinei în celulele RE se reîntoarce rapid în plasmă ; sectorul extravascular reprezintă fierul legat de transferină în fluidele interstițiale și limfă. Acest fier se schimbă cu fierul tisular.

Scanned with OKEN Scanner

Bessis (1963), Mazur (1963) și Najean (1969) consideră că receptorul celular de fier, comun celulelor reticulare medulare, hepatice, splenice și eritroblaștilor este feritina, permanent reînnoită de fierul provenit din distrugerea hematiilor, admițînd însă că numai o parte din fierul feritinic

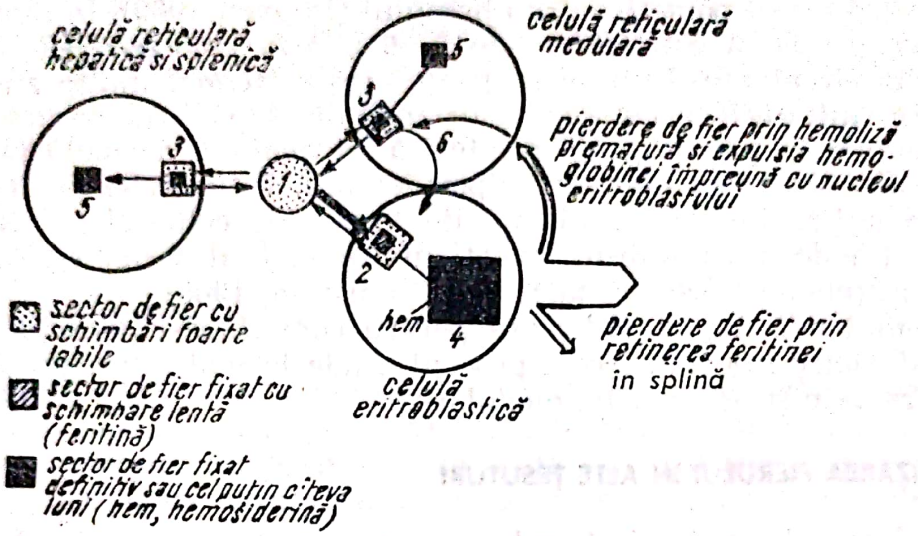


Fig. 3—17. — Schema utilizării fierului.
1 — sector plasmatic ; *2* — receptor eritroblastic ; *3* — receptor reticular (medular, hepatic sau splenic) ; *4* — hem ; *5* — hemosiderină; *6* — captarea feritinei prin rofeocitoză (după Najean, 1969).

fixat de apoferitină are rolul de sector labil. Echilibrul este ținut apoi de cele două proteine — apoferitina celulară și transferina plasmatică —, amîndouă capabile de a fixa fierul (fig. 3-17). Posibilitățile mari de transfer al fierului în anemia hipocromă hiposideremică, unde amîndoi receptorii sînt desaturați, constituie pentru Najean (1969) un argument în favoarea părerii sale. Această opinie nu este însă împărtășită și de alți autori, care consideră că fierul neheminic al celulelor roșii imature este un complex feruginos, a cărui proteină diferă chimic și imunologic de apoferitină și hemosiderină.

Studiul *in vivo* cu ^{59}Fe legat de transferina plasmatică — care prezintă avantajul administrării unei cantități foarte reduse de izotopi radioactivi și al lipsei oricărei perturbări a dinamicii fiziologice a etapelor metabolice ale fierului — a arătat că utilizarea acestui element începe încă din plasmă, datorită afinității lui față de transferină. Saturarea acestei globuline cu fier este variabilă și dependentă de o serie de factori. Captarea transferinei marcate de către reticulocit se face într-un ritm mai rapid în primele 30 de minute (Lana, 1972) ; această captare are loc în 3 faze (Morgan, 1971) :

a) o fază de absorbție inițială la suprafața celulei, imediat după amestecul reticulocitelor cu proteina ;

b) o captare încetinită progresivă ;

c) eliberarea transferinei de către celule. Natura chimică a interacțiunii dintre transferină și reticulocite este necunoscută.

Următorul loc de utilizare este în reticulocit, sediu al fixării fierului de protoporfirină, care este cu atît mai puternică, cu cît plasma este mai bogată în fier (Najean, 1960). Încorporarea maximă de fier în eritrocite are loc la omul normal după terminarea maturației celulare, către a 10-a — a 12-a zi. Încorporarea este cu atît mai rapidă, cu cît celulele nu utilizează fierul pentru sinteza hemului (Najean, 1969). În mod normal, totuși, poate apărea o întîrziere de 5—8 zile în încorporarea fierului în eritrocitele circulante. Întîrzierea poate crește cu mai multe zile în anemiile prin tulburări de maturație, în anemiile hipo- sau normocrome hipersideremice, în pancitopenia periferică cu măduvă normală sau bogată, dar este absentă în hemolize și hiposideremii. Întîrzierile de încorporare globulară a fierului sînt explicate de prezența sectoarelor intermediare și mai puțin de așa-numitul „avort intermediar al seriei eritroblastice", descris în drepanocitoze sau talasemii (Grinstein, 1960).

La omul normal, se utilizează pentru constituirea hemului 80% din fierul radioactiv injectat. Acest procent scade la mai puțin de 50 în anemiile refractare și în aplaziile medulare.

3.3.5. UTILIZAREA FIERULUI ÎN ALTE ȚESUTURI

În afara eritropoiezei, fierul este utilizat de multe alte țesuturi în sinteza proteinelor și enzimelor ferice, ca mioglobina, citocromii, catalaza și peroxidazele. O parte din fierul plasmatic (aproximativ 5%) pătrunde în celulele țesuturilor, în locuri receptoare analoge celor ale eritrocitelor (Fletcher, 1971). Placenta, intestinul și mușchiul scheletal sînt țesuturi în care utilizarea fierului pentru sinteza extrahemoglobinică este maximă.

Trebuie precizat că utilizarea fierului în sinteza enzimelor heminice este cantitativ neglijabilă, iar fierul mioglobinic are o perioadă de reînnoire atît de lentă, încît participarea lui la schimburile de fier în organism este foarte redusă (Vîlcu, 1977).

3.3.6. UTILIZAREA FIERULUI ÎN STĂRI PATOLOGICE

Studii comparative efectuate de diverși autori pe *mase globulare umane patologice,* pentru urmărirea sintezei heminice și a mișcărilor fierului în anemia hipocromă hiposideremică, *thalassemia major, thalassemia minor,* aplaziile eritropoietice și anemiile saturnine, au arătat :

1. *Utilizarea mult crescută a fierului* și o viteză mare de încorporare în hem, *în talasemii,* unde sectorul neheminic este foarte important. În talasemii încorporarea fierului este atît de activă, încît poate avea loc chiar în absența unei integrități structurale celulare. Tulburarea primitivă în talasemii pare să fie constituită de acumularea anormală de fier, și nu de consecințele insuficienței hemoglobinei. Mișcările fierului spre rezerve sînt crescute de 2—3 ori în talasemii comparativ cu aplaziile eritropoietice, unde oprirea sintezei hemoglobinice este completă. În aplazii, acumularea zilnică de fier în rezerve este de 0,20 mg/kilocorp, pe cînd în anemiile hipersideremice această acumulare este de 0,40 mg/kilocorp. Această observație explică viteza de instalare a hemocromatozei în aceste afecțiuni.

Scanned with OKEN Scanner

În sferocitoza ereditară, utilizarea fierului în eritropoieză este redusă, iar turnoverul fierului plasmatic este crescut. Eritropoieza ineficientă este astfel asociată unei acumulări secundare de fier în splină (Kesse—Elias, 1971).

În saturnism, scăderea formării hemului este datorită inhibării hemsintetazei și a biosintezei protoporfirinei, diminuării trecerii de fier din plasmă în eritrocite și fixării în stromă a unei mari părți din fierul care a traversat membrana celulară. Cei trei factori esențiali ai neoformării hemului — fierul, protoporfirina și enzima care realizează conjugarea lor — se găsesc astfel în deficit (Gajdos, 1961).

2. *Originea greu de precizat a unui important sector de rezerve utilizabile de fier reticulocitar.* Observații asupra celulelor din anemia hipocromă arată că această rezervă se reconstituie din plasmă, iar studiile matematice ale mișcărilor fierului *in vivo* efectuate pe celulele de talasemie conchid că excesul de fier de rezervă este datorit unei fixări foarte ridicate de fier în plasmă.

3. *Măsurarea dificilă a volumului sectorului total neheminic* în reticulocitul din anemia hemolitică. Observații asupra anemiilor hipocrome în curs de tratament au permis să se arate că acest sector este de 200—500 de ori mai mare decît totalul sectoarelor interpuse pe cale directă plasmă-hem.

4. *Volumul variabil al sectorului fierului de schimb cu plasma* — foarte mare în talasemii, mic în anemiile hipocrome hiposideremice, aproape nul în aplazii.

Tehnica de incubație *in vitro* a reticulocitelor în prezența ^{59}Fe și a glicinei $2^{14}C$, utilizată pentru studiul mișcărilor fierului în celule, a arătat că : reticulocitul din anemia hipocromă fixează o cantitate foarte ridicată de fier, reconstituindu-și rezervele fără a crește sinteza hemului ; reticulocitul din aplazie se comportă ca un reticulocit tînăr ; în talasemii, unde există o fixare crescută de fier, sinteza hemului este normală, iar bilanțul mișcărilor fierului este pozitiv, cu toate că rezervele sînt adesea foarte mari (Najean, 1969).

3.3.7. CONCLUZII ASUPRA ETAPEI DE UTILIZARE A FIERULUI ÎN BIOSINTEZA COMPUȘILOR HEMINICI

Metabolismul fierului este dominat cantitativ de biosinteza hemoglobinei. Pentru sinteza pigmenților sanguini se utilizează în cea mai mare parte fierul provenit din degradarea fiziologică a hemoglobinei. Utilizarea fierului nu se face însă printr-o simplă mișcare de trecere a fierului din plasmă în hem sau în depozite, ci printr-o serie de etape, mediate de prezența unor sectoare labile de fier neheminic.

Se pare că aceste sectoare labile ar fi reprezentate de un complex feruginos (sau de feritină ?), legat de o proteină — diferită chimic și imunologic de apoferitină sau transferină.

Următoarea etapă are loc în precursorii eritrocitari, fixarea fierului de protoporfirină fiind cu atît mai activă, cu cît plasma este mai bogată în fier.

Ultimul loc de deplasare și încorporare a fierului îl constituie mioglobina și hemenzimele.

Scanned with OKEN Scanner

3.4. DEPOZITAREA FIERULUI

3.4.1. VALORILE DEPOZITELOR

Fierul de depozit reprezintă aproximativ 25% din cantitatea totală de fier. Aproape 10% din fierul de depozit constituie sectorul labil, de unde fierul poate fi mobilizat foarte repede pentru eritropoieză (Herbert, 1975).

Cantitatea de fier depozitată zilnic s-a putut calcula prin :

a) mobilizarea fierului prin flebotomii și determinarea cantitativă a fierului utilizabil pentru formarea hemoglobinei ;

b) biopsii tisulare, cu precădere în ficat și măduva osoasă, cu determinări chimice și histologice — între care există dealtfel o bună corelație, mai ales în ceea ce privește depozitul de fier medular (Barry, 1971) ;

c) metode de chelare, ca măsurarea fierului eliminat prin urină, după injectarea unui agent, chelator, ca desferioxamina (Olsson, 1972) sau DTPA (Barry, 1971) ;

d) determinarea feritinei serice : valorile normale sînt de 10—250 µg/1 000 ml ser, cu o medie de 69,2 µg, la bărbat și de 38,4 µg la femeie (Jacobs, 1972). Rezultatele acestei tehnici sînt apropiate celor obținute prin flebotomii ;

e) măsurători indirecte cu radioizotopi.

La omul normal, această cantitate este egală cu cea pierdută prin excreție, deci depozitul de fier rămîne în permanență în limitele aceloraşi valori. Variațiile cantitative depind însă în mare măsură de vîrstă și sex.

Rezervele de fier la naștere sînt condiționate de prezența sau absența sîngerărilor înaintea nașterii (Miles, 1971), de greutatea nou-născutului — mergînd de la 50 mg la copilul născut prematur, cu o greutate de 1 kg, la peste 370 mg la nou-născutul cu o greutate de peste 4 kg (Chang, 1973). Valoarea medie a depozitului de fier la naștere este de 200 mg, cantitate considerată suficientă pentru a suplini teoretic formarea de hemoglobină pentru 4—6 luni (Burman, 1974). La această cantitate se adaugă, în primele luni, fierul provenit din distrugerea eritrocitară. Această rezervă se epuizează însă rapid, astfel încît în jurul lunii a 5-a începe reținerea fierului alimentar necesar sintezei hemoglobinei. Pînă la 2 ani rezervele de fier sînt practic inexistente.

După această vîrstă începe constituirea treptată a rezervelor de fier, care pot ajunge în jurul vîrstei de 20 de ani pînă la 1 500 mg (fig. 3-18), cantitate suficientă pentru a face față unor eventuale sîngerări, cu condiția ca ele să nu depășească valoarea rezervelor. Cercetări mai recente, citate de Brown (1975), arată o medie de 750 mg (200—1 400 mg) fier de depozit la bărbații adulți și de 300 mg (60—500 mg) la femeile adulte.

3.4.2. FORMELE DE DEPOZITARE

Depozitarea fierului în organism se face sub formă de feritină și hemosiderină : la individul normal cea mai mare parte a fierului neheminic (60%) se găsește sub formă de feritină, cu valori-limită însă foarte laxe (24—96%). În infecții, intoxicații, afecțiuni hepatice sinteza feritinei

Scanned with OKEN Scanner

este afectată, crescînd în schimb cantitatea de hemosiderină, chiar în absența modificărilor cantitative ale fierului total (Kent, 1968) (vezi și „Feritina", p. 70).

Hemosiderina reprezintă a doua formă de depozitare a fierului. Re-

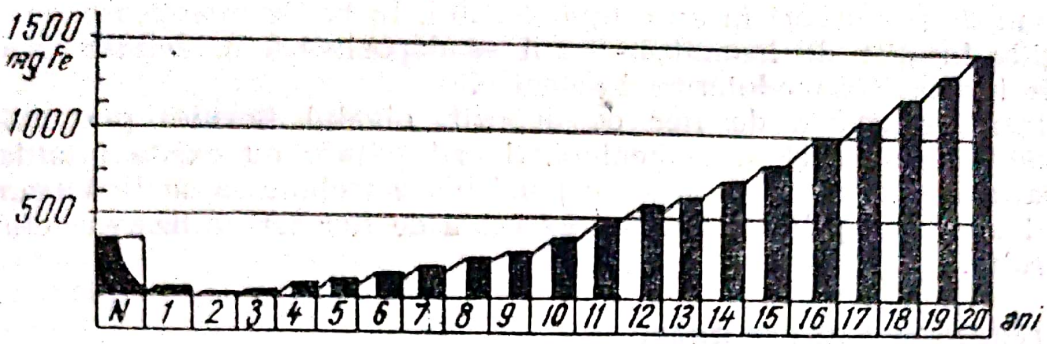


Fig. 3—18. — Curba depozitelor de fier pînă la vîrsta de 20 de ani.

zultatele cercetărilor structurii hemosiderinei se pot rezuma doar la considerarea ei ca o fracțiune fier-proteină insolubilă care rămîne în sediment după extracția salină sau apoasă și care este vizibilă la microscopul optic sau electronic sub forma unor granule galben-brune. Fierul hemosiderinic pare mai greu mobilizabil din depozite decît fierul feritinic (vezi „Hemosiderina" p. 81).

3.4.3. SEDIILE DE DEPOZITARE

Organele principale pentru depozitarea fierului de rezervă sînt ficatul, măduva osoasă și splina. Aproape două treimi din depozitele de fier se găsesc în ficat și măduva osoasă. În *ficat*, în funcție de vîrstă, se găsește o cantitate de 200—500 mg : între 20 și 30 ani — 200 mg ; între 30 și 40 de ani — 400 mg ; după 50 de ani poate ajunge la 500 mg.

Măduva osoasă are o capacitate de captare a fierului mai mare decît a altor țesuturi, în mod normal aici acumulîndu-se pînă la 80—90% din fierul ce pătrunde în organism. Singura formă de depozit intramedular o reprezintă feritina catabolică, formată din fierul celulelor macrofage și conjunctive, provenite din degradarea hemoglobinei. Considerînd că măduva osoasă are o greutate medie de 1 200 g, valorile fierului de depozit medular pot fi socotite aproape egale cu ale fierului de depozit intrahepatic.

Cantități mai mici de fier de depozit se găsesc și în splină, miocard, plămîni, pancreas, rinichi, testicule, ovare, ganglionii limfatici. După cercetările lui Mazur (cit. de Pearse, 1961) pe cîini, feritina calculată în μg/g țesut atinge următoarele valori : ficat — 97 ; splină — 94 ; măduvă osoasă — 90 ; rinichi — 17 ; pancreas — 6 ; mușchi scheletali — 4.

În ficat, fierul este depozitat în celulele parenchimatoase, iar în măduva osoasă și splină, în celulele reticulare.

Sediile depozitelor de fier pot fi în mare măsură afectate de *factori exogeni* ca : pierderile de fier după hemoragii, deficitul sau excesul de fier din alimentație, transfuzii de sînge sau administrări parenterale de

Scanned with OKEN Scanner

preparate de fier. *Factorii endogeni* care pot influența depozitele de fier sînt anemiile sideroblastice — datorite unei încorporări deficitare de fier ce duce consecutiv la creșterea cantităților de fier depozitate —, sarcina și policitemia — care scad rezervele de fier. În afara acestor factori, apar modificări individuale ale depozitelor, produse de pierderile fiziologice de fier sau de perturbări în absorbția fierului. În bolile infecțioase sau intoxicațiile însoțite de hemoliză, fierul se depozitează în celulele Kupffer sau în histiocitele medulare ori splenice.

Între cantitatea de fier de depozit, nivelul fierului plasmatic, al transferinei totale și al hemoglobinei eritrocitare nu există întotdeauna un paralelism. De aceste aspecte particulare trebuie să se țină seama în cursul unor boli prin tezaurizare excesivă de fier sau utilizarea deficitară a fierului.

3.4.4. MECANISMUL DE DEPOZITARE

Mecanismul depunerii fierului a fost studiat mai ales după administrarea metalului pe cale intravenoasă. După administrarea unei doze mari, unice sau fracționate, 85% din fierul injectat se recuperează în decurs de cîteva săptămîni din principalele organe de depozit — ficat, măduvă osoasă, splină, rinichi. În lunile următoare, conținutul în fier al ficatului continuă să crească, în timp ce cantitatea de fier din celelalte organe diminuă. Fierul de rezervă se schimbă deci între diverse organe. Inițial, ficatul conține fierul în cea mai mare parte sub formă de feritină (90%). Ulterior, conținutul în fier al ficatului continuă să crească, dar numai sub formă de hemosiderină (Shoden, 1963). Acest fapt nu se petrece, după opinia lui Shoden, numai datorită încetării formării feritinei, ci și transformării ei continue în hemosiderină. El își justifică punctul de vedere prin punerea în evidență, în supraîncărcările progresive cu fier ale ficatului, a unor forme de fier chimic intermediare între feritină și hemosiderină. Cu tehnica Perls, acestea se colorează foarte slab în albastru.

În cursul supraîncărcărilor, mecanismul de depozitare a fierului este acționat deci, pe de o parte, de *trecerea progresivă a fierului din alte organe de rezervă în ficat,* iar pe de altă parte, de *schimbările* între cele două forme de depozitare — *feritina și hemosiderina.*

Studii experimentale consideră că depunerea de fier feritinic în depozite ar fi mediată de *xantinoxidază* — enzimă care catalizează oxidarea hipoxantinei în xantină și a xantinei în acid uric. Faptul că șobolanul fetal și nou-născut înmagazinează fier din serul matern poate fi explicat de absența xantinoxidazei hepatice. Odată cu creșterea activității xantinoxidazei, fierul feritinic hepatic începe să scadă (Mazur, 1965).

Inhibiția xantinoxidazei ar trebui să afecteze metabolismul fierului, deoarece sistemul feritină-xantinoxidază a fost considerat ca un mecanism de mobilizare a fierului din ficat și mucoasa intestinală. După această ipoteză, reducerea fierului feric în feritină feroasă este legată de oxidarea xantinei de către xantinoxidază.

Dar administrarea de allopurinol — inhibitor potențial al xantinoxidazei — nu are nici un efect asupra absorbției și depozitării de fier,

Scanned with OKEN Scanner

argument care ar proba indirect că sistemul feritinoxidază nu este de importanţă majoră nici în controlul mucozal al absorbţiei de fier, nici în mobilizarea fierului din ficat (Davis, 1966 ; Grace, 1970).

3.4.5. DEPOZITAREA FIERULUI ÎN STĂRI PATOLOGICE

Depozitele de fier sînt *scăzute* în proporţie diferită, pînă la epuizarea rezervelor, în următoarele boli : *anemia prin carenţă de fier* şi *polycithemia vera* (absenţa totală a depozitului de fier medular), *mielofibroze* (depozitul de fier medular scăzut în proporţie de 80%), *lupusul eritematos sistemic* (acelaşi depozit scăzut în proporţie de 57%). Depozitele medulare de fier scad de asemenea în *artritele reumatoide* (50%), *bolile de colagen* (43%), *hemopatiile maligne* (38%), *anemiile din infecţiile cronice* (25%) (Ellis, 1964).

În plină perioadă de carenţă de fier, mobilizarea acestuia din măduvă îşi găseşte expresia în *dispariţia sau diminuarea procentului de sideroblaşti.* Cu cît carenţa de fier este mai evidentă, cu atît fierul de rezervă din măduvă, ficat, splină scade mai mult ; ultimele rezerve de fier utilizate în hiposiderozele grave sînt cele conţinute în mioglobină, miocard, plămîni, pancreas. Mobilizarea excesivă a fierului de depozit explică şi creşterea relativă a fierului seric — întîlnită uneori. Dacă anemia este consecinţa unei *sîngerări foarte abundente,* refacerea depozitelor de fier se face după un timp îndelungat, deoarece ritmul eritropoiezei — unul dintre stimulii absorbţiei intestinale de fier — este încetinit. În cazul unei balanţe metabolice negative pentru fier produsă printr-o pierdere zilnică de 6—8 ml sînge (echivalent cu 3—4 mg fier, cantitate maximă ce poate fi absorbită), rezervele de fier diminuă treptat.

Studiul sistematic al rezervelor de fier la om în stările de *deficit feric,* prin metode histochimice semicantitative, arată că fierul hemosiderinic dispare înaintea epuizării rezervelor de fier neheminic (Haussman, 1971 ; Wintrobe, 1975). Aceasta este dealtfel prima etapă a carenţei de fier — etapa prelatentă — dinaintea apariţiei anemiei şi a modificărilor sideremiei. Concentraţia fierului neheminic în ficatul uscat poate scădea la 5,5 mg/100 g ţesut. Cantităţi similare s-au găsit la *rezecaţii gastrici, donatorii de sînge* sau la cei care au suferit o hemoragie cu maxim 1 an în urmă (Weinfeld, 1962). Această constatare dovedeşte că rezervele de fier, odată epuizate, se refac foarte încet (Bothwell, 1962).

Acumulările cele mai mari de fier se găsesc în *hemocromatoza* primară (Dymock, 1972), variind între 1,5 şi 5 mg/zi, cu o intensitate de depunere mai mică la începutul bolii (Crosby, 1963). Cînd depunerile zilnice ating 5 mg, bolnavii prezintă semne de hemocromatoză cu 10—17 ani înaintea apariţiei tabloului clinic evident. În hemocromatoză şi în alte boli prin depunere de fier, este alterat mecanismul de eliminare a excesului de fier : celulele epiteliale încep să se încarce cu feritină şi hemosiderină (Williams, 1972). Cînd absorbţia depăşeşte posibilitatea de excreţie a fierului, acumularea de fier apare ca o consecinţă inerentă.

Depozitele de fier sînt *crescute* de asemenea, dar nu în aceeaşi măsură ca în hemocromatoza primară, şi în *hemosiderozele secundare* transfuziilor masive şi prelungite de sînge sau terapiei continue cu fier,

Scanned with OKEN Scanner

în *anemiile hemolitice, anemiile sideroblastice, anemiile megaloblastice, cirozele hepatice, infecţiile cronice asociate cu anemii, poliglobuliile secundare, afecţiunile maligne* (tabelul 3-VIII).

Tabelul 3—VIII

DEPOZITELE PRINCIPALE DE FIER (NORMAL ŞI ÎN DIFERITE AFECŢIUNI)

Ţesut sau organ	Valori medii normale	Situaţii sau afecţiuni în care fierul depozitat	
		este *scăzut*	sau *crescut*
Ficat	B. — 400 mg F. — menopauză 235 mg F. — menstruată 130 mg	Anemii prin carenţă de fier Sarcină *Polycythemia vera* Artrite reumatoide	Hemocromatoze *Thalassemia major* Anemie sideroblastică Ciroză hepatică Hemosideroze secundare
Măduva osoasă	B. — 288 mg F. — 99 mg	Boli de colagen Hemopatii maligne Anemii. Infecţii cronice	Infecţii cronice + anemii
Miocard, muşchi striaţi, plămîni, pancreas		Hiposideroze grave	Policitemie secundară

O *situaţie particulară a depozitelor de fier* se întîlneşte la *donatorii de sînge*. După emisia de sînge, rezervele de fier scad, ele urmînd a fi înlocuite cu fier alimentar. După 6 săptămîni, însă, nu se reuşeşte să se regenereze decît 58 g hemoglobină, cantitate corespunzătoare unei absorbţii maxime de fier de 4 mg/zi. Cu toate acestea, calculul cantităţii de fier neheminic în măduva roşie a donatorului arată valori cu aproximativ 33 mg fier neheminic mai mari decît la grupuri-martor de bolnavi cu anemie prin carenţă de fier. La donatorii de sînge, concentraţia fierului în ser, ca şi procentul de sideroblaşti în măduva roşie apar normale faţă de cele din carenţele marţiale, în care sînt scăzute. Se pare că excesul de fier neheminic medular de depozit constituie la donatorii de sînge o rezervă importantă pentru menţinerea constantă a sideremiei şi a procentului de sideroblaşti (Crosby, 1963).

În *infecţii şi afecţiuni maligne*, fierul neheminic se găseşte în proporţii variabile, condiţionate de prezenţa sau absenţa anemiei. În infecţiile complicate cu anemii, mai mult sau mai puţin severe, valorile medii ale fierului neheminic sînt cu mult mai mari decît în infecţiile fără asocierea anemiei. Odată cu apariţia anemiei în tabloul clinic al acestor boli, fierul hemoglobinei distruse este stocat în organele de depozit. Creşterea fierului de depozit va fi proporţională cu gradul anemiei (Weinfeld, 1961). În absenţa anemiei, depozitele de fier rămîn constante, iar absorbţia de fier nu este influenţată. Cele mai crescute valori ale fierului de depozit medular apar în cazurile de infecţii şi anemii cărora li s-a administrat o

Scanned with OKEN Scanner

cantitate importantă de fier, ca și în anemiile care însoțesc pielonefritele, uremia sau artritele reumatoide tratate vreme îndelungată cu derivații salicilici (Bariety, 1960).

În cursul perioadelor active inflamatorii reumatismale din reumatismul articular acut sau poliartrita reumatoidă, rezervele medulare extra-

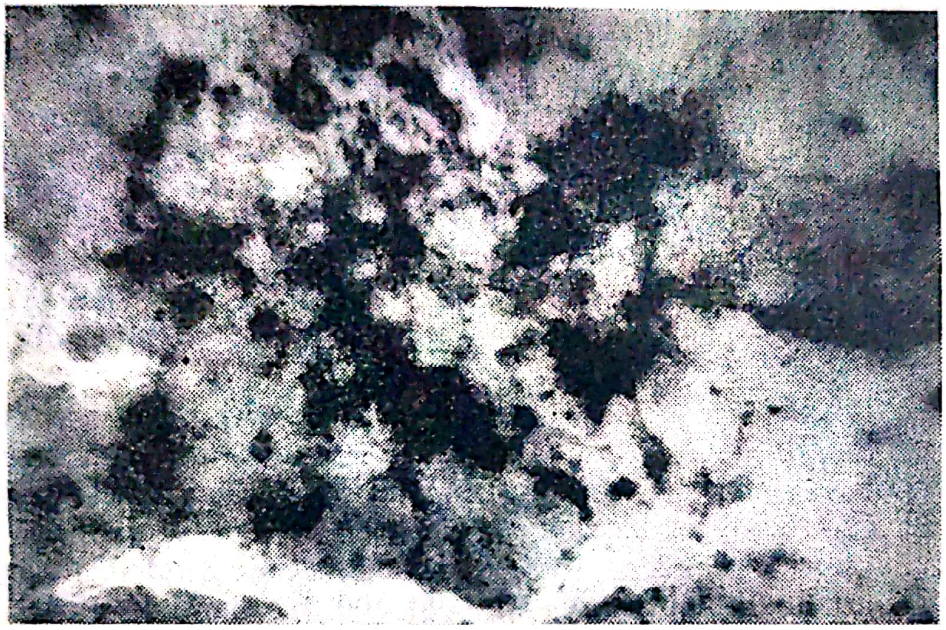


Fig. 3—19. — Depozite masive de fier în măduva osoasă în poliartrita reumatoidă (după Mouriquand, 1962).

eritroblastice de fier cresc, în timp ce rezervele intraeritroblastice diminuă sau dispar. Odată cu cedarea procesului inflamator, rezervele de fier se normalizează. Contrastul dintre creșterea fierului extraeritroblastic și scăderea procentului de sideroblași este caracteristic numai afecțiunilor reumatismale inflamatorii în plină activitate (fig. 3-19) (Mouriquand, 1962). Dacă administrarea de fier apare nejustificată în aceste situații, ea își găsește utilitatea odată cu vindecarea infecției, cînd fierul este necesar pentru normalizarea cantității de hemoglobină. Și în această situație apar însă excepții : dacă anemia care a însoțit infecția este de tip refractar sau au apărut semne de hemosideroză post-transfuzională — datorită unei creșteri a absorbției intestinale a fierului — depozitele de fier medular sînt destul de mari pentru a constitui o contraindicație majoră pentru administrarea de fier.

3.4.6. STUDII ȘI CERCETĂRI ASUPRA ETAPEI DE DEPOZITARE A FIERULUI

3.4.6.1. STUDII ȘI CERCETĂRI PRIVIND DEPOZITELE DE FIER NEHEMINIC

Studiile asupra depozitelor de fier neheminic la oameni s-au făcut prin autopsii la indivizi care suferiseră de boli ce ar fi putut influența etapa de depozitare (infecții, intoxicații, afecțiuni maligne etc.) și la indivizi morți accidental și care, din punctul de vedere al balanței metabolice

a fierului, au fost consideraţi normali (Morgan, 1963). Ele au ajuns la concluzia că depozitele totale de fier sînt menţinute la adultul normal în limite aproape constante. Deoarece nu se cunoaşte încă mecanismul de reglare a excreţiei de fier, se presupune că nivelul constant al depozitelor este menţinut printr-o reglare continuă a absorbţiei şi că sediile de depozitare a fierului — cu precădere cele din ficat şi măduva osoasă — ar constitui, pe lîngă nivelul constant al sideremiei şi transferinemiei, stimulul reglării absorbţiei intestinale a fierului (Pirzio-Biroli, 1960).

În ultimii ani, o serie de autori manifestă un interes mai mare faţă de studiul proporţiei dintre feritină, pe de o parte, şi fierul total neheminic, pe de altă parte, deoarece presupun că rezultatele cercetărilor făcute pînă în prezent au fost în mare parte influenţate de variaţiile conţinutului în feritină în perioada agonică şi post-mortem. Alte cercetări s-au axat, prin metodele histochimice utilizate, pe relaţiile dintre aspectul histochimic al fierului de depozit şi al hemosiderinei din SRE şi din sideroblaşti şi pe determinările cantitative ale fierului neheminic din măduva osoasă (Bessis, 1972).

Într-un interesant studiu, Weinfeld (1964) a grupat pentru aceste cercetări : bolnavi care suferiseră diferite intervenţii chirurgicale ale etajului superior abdominal, bolnavi cărora li se practicaseră gastrectomii parţiale cu gastroenteroanastomoză tip Reichel-Polya, bolnavi cu alte afecţiuni, donatori de sînge şi indivizi normali. Calculînd la normali cantitatea de fier neheminic, găseşte în ficat 400 mg fier la bărbaţi, 225 mg la femei în perioada de menopauză şi 130 mg la femeile menstrute (la ficatul de 1 700 g în medie la bărbat şi 1 500 g la femei), din care o proporţie de 61,7% era reprezentată de feritină. Procentul de feritină nu era influenţat nici de sex, nici de anumite condiţii fiziologice (de exemplu, menstruaţia). Cantităţi şi procente asemănătoare de feritină au fost găsite şi în cercetările lui Morgan (1963). Sînt dealtfel singurele cercetări în care valorile constatate sînt aproape egale între ele.

În alte studii, valorile stabilite pentru fierul depozitat în măduvă prezintă variaţii atît de largi, încît trebuie considerate ca fiind foarte relative.

Huser (1971), studiind încorporarea fierului în oase, ajunge la concluzia că fierul se localizează predominant în zona osteoidă, în osul compact şi în măduva osoasă, găsindu-se prezent în osul compact şi după trei săptămîni de la introducerea radiofierului. Aceste rezultate sugerează că ţesutul osteoid şi osul compact iau parte la metabolismul fierului, formînd o zonă intermediară între zona de schimb a fierului şi teritoriul de depozitare.

3.4.6.2. STUDII ŞI CERCETĂRI PRIVIND DEPOZITELE DE FIER ŞI CAPACITATEA TOTALĂ DE FIXARE A FIERULUI SERIC DE CĂTRE TRANSFERINĂ (CTFF).

Este cunoscut faptul că la nou-născut CTFF este scăzută, crescînd progresiv pînă la vîrsta adultă, iar depozitele de fier relativ crescute la naştere încep să scadă pînă la vîrsta de 2 ani.

Scanned with OKEN Scanner

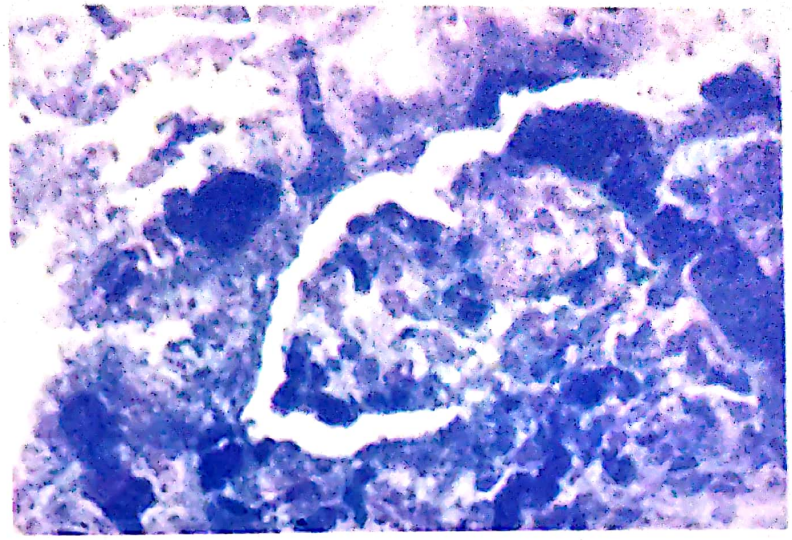


Fig. 3—20 — Secțiune prin ficatul de șobolan carențat alimentar și cu supraîncărcare de fier, după 90 de zile de dietă experimentală (ob. 40). Coloratie pentru hemosiderină : hihperplazia celulelor Kupffer, moderate alterări granulovacuolare ale epiteliului hepatic, prezența pigmentului în celulele Kupffer și în grupe de hepatoepitelii, unele cu aspecte pulverulent, altele cu citoplasmă abundent încărcată, de culoare albastră-închisă (Vevera, 1966).

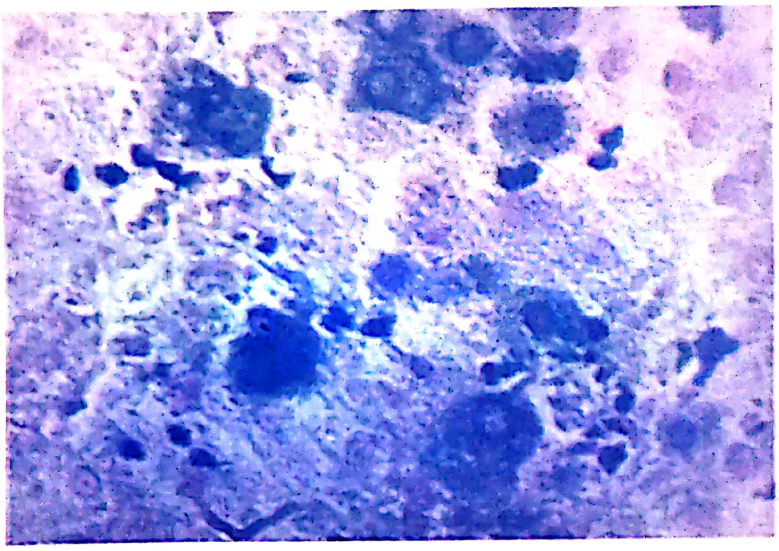


Fig. 3—21. — Secțiune prin rinichiul de șobolan mascul după 90 de zile de dietă experimentală carențată proteic și cu supra încărcare de fier (ob. 40) : marcată încărcare a unor grupe de tubi contorți cu pigment, mai ales a celor din imediata vecinătate a glomerurilor (Vevera, 1966).

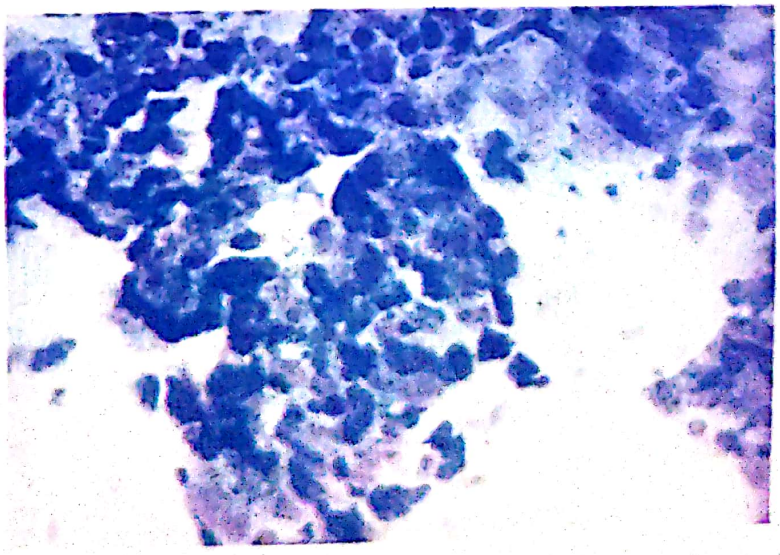


Fig. 3—22. — Secțiune prin plămînul de șobolan carențat alimentar și cu supraîncărcare de fier după 140 de zile de dietă experimentală (ob. 40). Coloratie pentru hemosiderină : zona de îngroșare marcată a pereților alveolari, cu hiperplazia celulelor alveolare și încărcarea lor cu pigment hemosiderinic, pe alocuri formînd mase globuloase de pigment (Vevera, 1966)

Scanned with OKEN Scanner

O scădere a CTFF însoțită în mod obișnuit de o diminuare a fierului seric se întîlnește în toate condițiile patologice care antrenează tulburări în metabolismul proteinelor, ca în nefroză, afecțiuni maligne, infecții acute și cronice, ciroze hepatice (Cartwright, 1971). Bothwell (1975) consideră că între CTFF și depozitele de fier există o relație inversă ; el își bazează această părere pe observarea asocierii creșterii depozitelor de fier cu scăderea CTFF în anemiile hemolitice și megaloblastice, anemiile refractare și hemocromatoze și pe creșterea CTFF la donatorii de sînge neanemici. Scăderea CTFF poate fi datorită afecțiunii însăși, iar creșterea ei la donatorii de sînge poate fi consecința unei anemii temporare după emisia de sînge, unei eritropoieze accelerate sau unor modificări ale ferokineticii.

După părerea lui Weinfeld (1964), depozitele de fier au un rol de reglare a CTFF, iar tulburările de bilanț proteic au un rol similar, dar independent. Relația negativă dintre depozitele de fier și CTFF la nounăscut, unde nu există tulburări în metabolismul proteic, pare să fie un punct de sprijin pentru opinia lui.

În anemia megaloblastică apare după primele săptămîni de tratament cu vitamina B_{12} sau acid folic o creștere a CTFF, însoțită de scăderea sau epuizarea rezervelor de fier. În anemia feriprivă, după cîteva săptămîni de tratament cu săruri feroase, balanța se înclină în favoarea stocării fierului și a scăderii CTFF. Valorile CTFF găsite în cursul sarcinii, anemiei refractare și hemolitice și în hemocromatoză conduc la concluzia că depozitele de fier reprezintă baza de reglare a transferinemiei. Nu sînt cunoscute căile prin care depozitele de fier pot influența CTFF, dar următoarele trei mecanisme pot fi luate în considerare :

a) Fierul de depozit poate lega moleculele de transferină înăuntrul sau la suprafața celulelor și poate produce o schimbare a proteinelor plasmatice, cînd depozitele de fier încep să scadă. Această ipoteză își găsește sprijin în observația că o doză orală mare de săruri de fier determină o scădere rapidă a concentrației de CTFF la pacienții cu anemie prin deficit de fier (Mitchell, 1960).

b) Scăderea depozitelor de fier din ficat și celulele RE poate accelera producerea proteinei.

c) Fierul de depozit poate influența ritmul degradării proteinei.

În sprijinul ultimelor două mecanisme vin observațiile potrivit cărora absorbția fierului depinde, într-o mare măsură, de sediul depozitelor de fier și scăderea depozitelor de fier la persoanele normale, neanemice, determină o creștere a absorbției de fier (Bothwell, 1975). În aceste condiții, trebuie luată în considerare părerea după care transferina nesaturată ar putea regla absorbția fierului și mobilizarea lui spre depozite (vezi „Mecanismul de absorbție a fierului"). Dacă această ipoteză ar putea fi acceptată, s-ar putea anticipa că absorbția de fier care are loc cînd depozitele de fier scad se face prin intermediul creșterii CTFF.

3.4.6.3. HEMOCROMATOZA EXPERIMENTALĂ

La oameni, hemocromatoza — boală apărută prin absorbție și depozitare excesivă de fier — se întîlnește cu deosebire la ciroticii în antece-

Scanned with OKEN Scanner

dentele cărora carențele alimentare și alcoolismul sînt evidente. Procentul de hemocromatoze cu siderază avansată, determinate de condițiile precare de alimentație, întîlnite la necropsii variază după diferite statistici între 1/170 și 3/555 (MacDonald, 1965); această incidență necropsică este mare în comparație cu cazurile diagnosticate în cursul vieții. Factorii etiologici alimentari amintiți sînt analizați cu multă competență de către MacDonald (1964), care semnalează absența sau frecvența redusă a hemocromatozei secundare în țările în care ciroza este comună, dar carențele proteice ale alimentației sau consumul de băuturi alcoolice sînt foarte reduse.

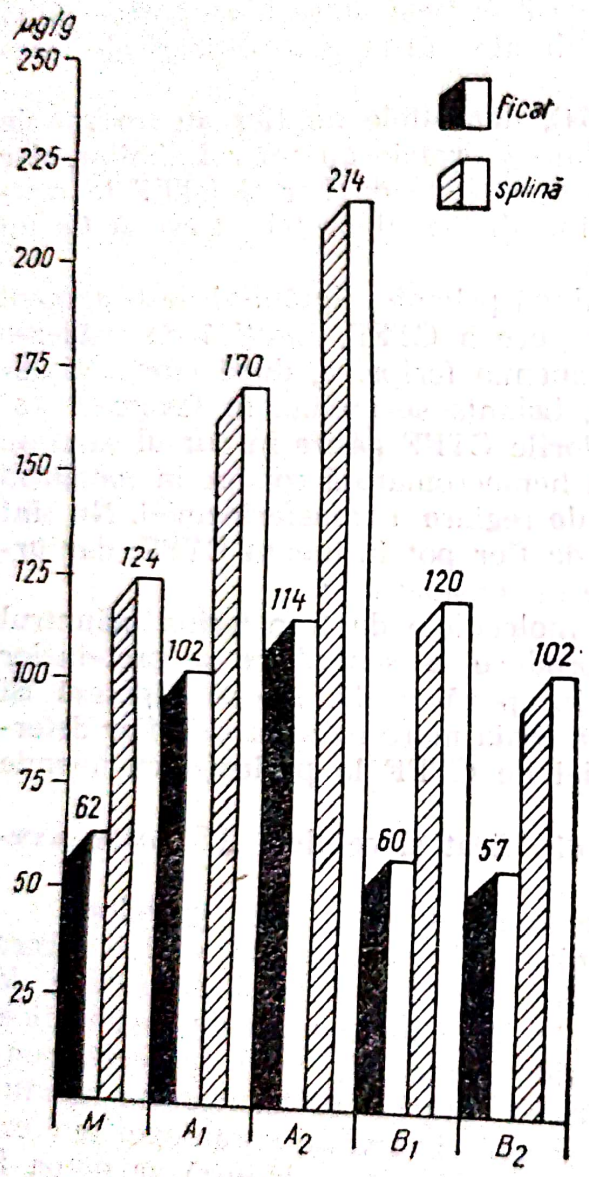


Fig. 3—23. — Dozarea fierului neheminic în ficatul și splina șobolanilor-martor (*M*), șobolanilor carențați proteic (A_1) sau cu surplus proteinic alimentar (B_1) și ale similarilor lor cu supraîncărcări alimentare de fier (A_2, B_2), după 175 de zile de regim experimental (Vevera, 1966).

Încercarea de reproducere experimentală a hemocromatozei la șobolani (Vevera, 1966), cărora li s-a administrat o alimentație grasă lipsită de colină, la care s-a adăugat zilnic o cantitate fixă de fier sub formă de citrat amoniacal feros, a arătat că după trei luni de dietă experimentală șobolanii prezentau o depunere de pigment hemosiderinic în ficat, splină, fibrele miocardice, rinichi, suprarenale, plămîni (fig. 3—20, 3—21 și 3—22). Această stocare de fier neheminic în diferite organe a apărut și mai evidentă în lunile următoare (fig. 3—23).

S-au găsit depuneri de hemosiderină în celulele parenchimatoase hepatice, în celulele reticulare hiperplaziate din pulpa roșie splenică, transformate în mase neregulate, globulare, încărcate masiv cu pigment, în celulele alveolare hiperplaziate ale plămînilor, în tubii contorți renali, în fibrele miocardice, celulele acinilor pancreatici, în mucoasa gastrică și intestinală. Fierul apărut în ficat sau în alte organe se găsea în aceeași cantitate și avea aceeași distribuție și același aspect histologic cu cel întîlnit în hemocromatoza umană.

Calculul depozitelor de fier intrahepatic și intrasplenic a arătat valori de peste două ori mai

mari decît la normali, după primele 6 luni de experimentare, iar nivelul sideremiei s-a menţinut crescut încă, după trei luni (în medie 283 $\mu g\%$), ajungînd practic după 6 luni la saturarea completă a transferinei plasmatice (valori medii de 383 $\mu g\%$).

Distribuirea radiofierului a fost maximă la grupa animalelor carenţate alimentar şi cu surplus de fier, numărul cel mai mare de impulsuri înregistrîndu-se în splină, plămîni şi ficat (fig. 3-24 şi 3-25).

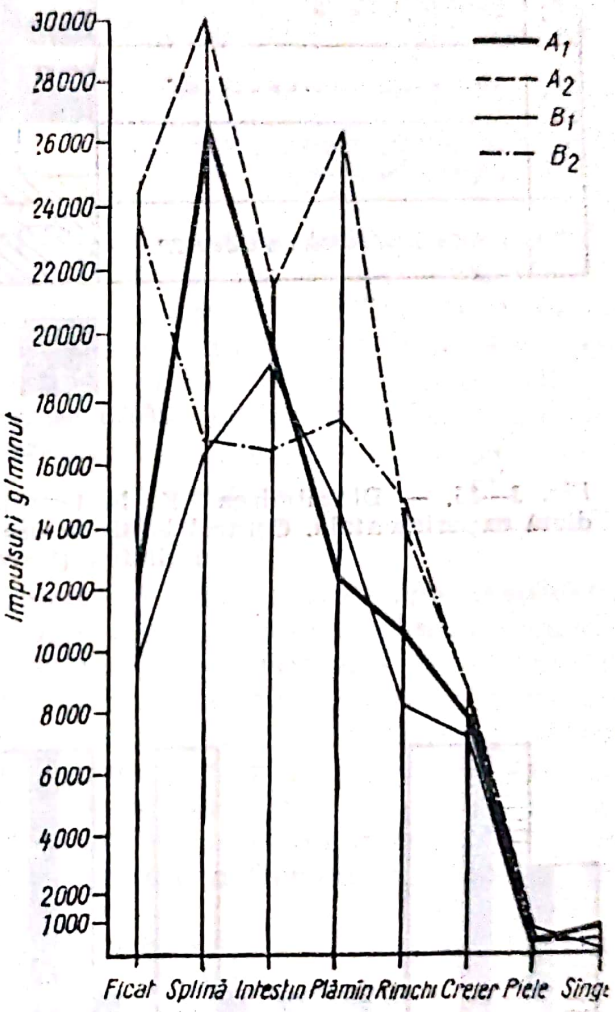


Fig. 3—24. — Distribuirea ^{59}Fe în ţesuturile şobolanilor după 175 de zile de dietă experimentală (A_2 — carenţă proteinică + supraîncărcare cu fier). Calcul în impulsuri/g/min. la 48 de ore de la administrarea intragastrică de radiofier (Vevera, 1966).

Concluziile desprinse din încercările de reproducere experimentală a hemocromatozei (Kent 1964 ; MacDonald, 1965 ; Vevera, 1966) sînt următoarele :

1. *Importanţa factorului alimentar asupra diferenţelor de absorbţie şi depozitare a fierului.* Înlănţuirea etapelor parcurse în dezvoltarea hemocromatozei experimentale dovedeşte că :

a) Factorul patogenic iniţial nu este reprezentat de supraîncărcarea alimentară de fier, deoarece în condiţii similare de supraîncărcare, dar cu o alimentaţie diferită, răspunsurile sînt inegale.

b) În aceste condiţii, răspunsul trebuie căutat în modificările de absorbţie intestinală a fierului, pe care le produce alimentaţia carenţată în proteine. Este un fapt de observaţie experimentală destul de greu de explicat.

c) Stocarea fierului în diferite organe va determina cu timpul apariţia modificărilor fibroase. Primele consecinţe ale reacţiilor sclerogene apar în ficat — din cauza reducerii de volum şi a capacităţii funcţionale insuficiente —, apoi în pancreas, cord, suprarenale. Această observaţie vine în sprijinul părerilor care contestă primordialitatea cirozei ca prim factor patogenic în dezvoltarea hemocromatozei umane.

2. *Rolul sexului şi al graviditătii asupra diferenţelor de absorbţie şi depozitare a fierului.* Absorbţia şi stocarea de fier în organe sînt condi-

ţionate în mare parte şi de sexul animalului de experienţă (fig. 3-26). În timp ce la masculi depozitarea excesivă de fier în organe — mai ales legată de factorii nutritivi — este permanent întîlnită, la femelele gravide

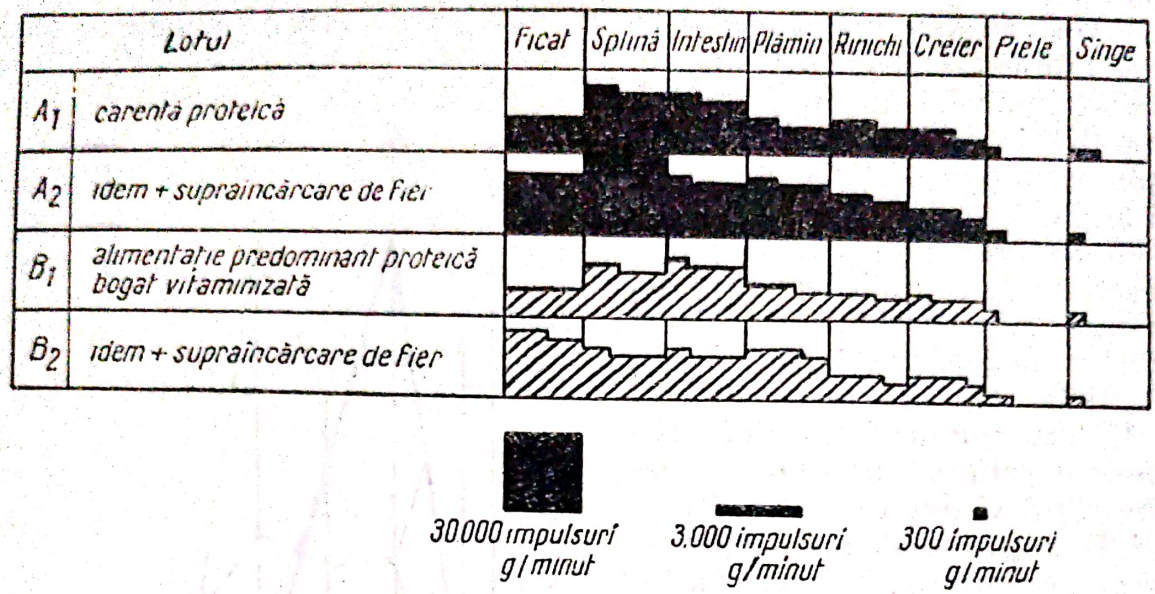


Fig. 3—25. — Distribuirea ^{59}Fe în ţesuturile şobolanilor după 175 de zile de dietă experimentală. Control la 48 de ore de la administrarea intragastrică de radiofier (Vevera, 1966).

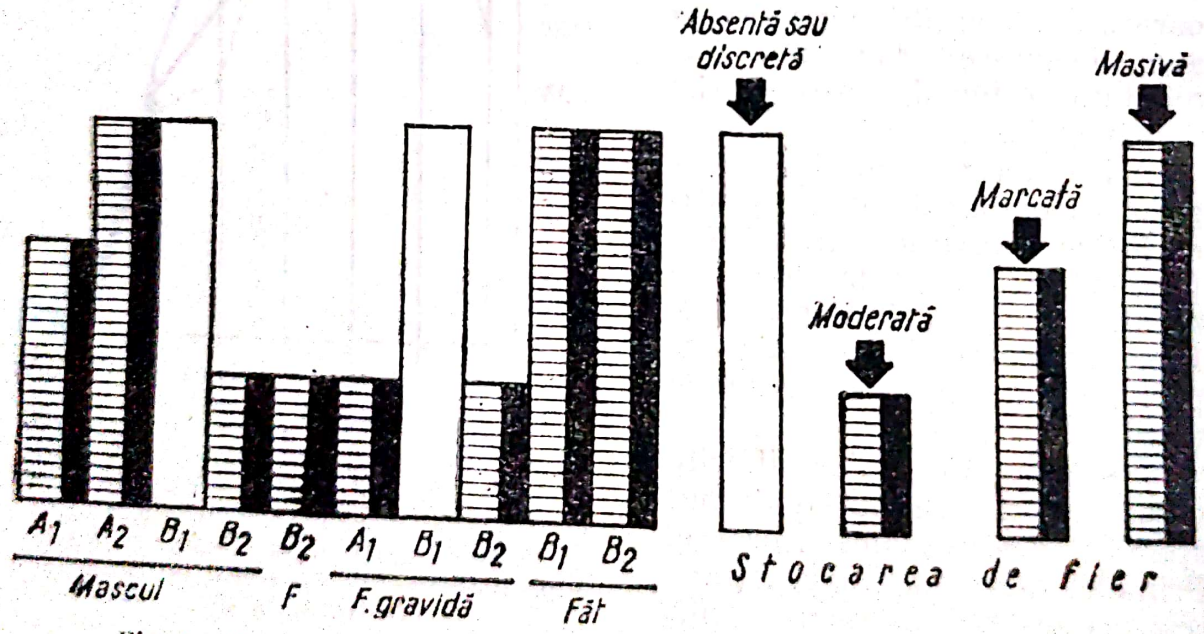


Fig. 3—26. — Raportul dintre depunerile de fier în ţesuturi şi sex (Vevera, 1966).

această stocare este foarte discretă. Explicaţia este dată, poate, de transferul de fier de la gravidă la făt, unde depozitele de fier hepatic şi medular erau excesive, indiferent dacă fierul provenea de la o gravidă carenţată alimentar sau cu alimentaţie predominant proteică, dar supra-

încărcată cu fier. Este posibil ca diferențele teritoriale de depunere la făt (ficat, măduvă, splină) să fie explicate de potența hematoformatoare a acestor organe în viața embrionară și deci de posibilitatea folosirii în mare măsură a fierului provenit de la mamă, pentru necesitățile eritropoiezei.

Observația asupra diferențelor de depunere experimentală a fierului în raport cu sexul se suprapune incidenței maxime a bolilor prin supraîncărcare cu fier, mai ales a hemocromatozei, la bărbați (vezi „Hemocromatozele").

3. *Este necesară corectarea tuturor hiposiderozelor cu fier?* Practic, dacă alimentația conține o cantitate suficientă de proteine, nu se poate instala o stare de hiposideroză. În cazul unui regim proteic deficitar, absorbția fierului se face poate chiar mai accentuat decît în cursul unei alimentații normale, dar utilizarea lui este foarte redusă, conducînd la tezaurizarea fierului în diferite organe, sub formă de fier neheminic.

Privită sub acest unghi de vedere, întrebarea dacă fierul este necesar pentru corectarea tuturor hiposiderozelor este întemeiată. Răspunsul bazat pe rezultatele enunțate nu poate fi întotdeauna afirmativ, uneori efectele hiposiderozei putînd fi corectate printr-o alimentație proteică, bogat vitaminizată, sau prin înlocuirea masei de sînge pierdute cu sînge integral în perfuzii, fără să se facă apel la un tratament de lungă durată cu fier, care poate avea dezavantajul stocării fierului în țesuturi și al dezvoltării ulterioare a hemosiderozelor.

4. *Hemocromatoză sau hemosideroză?* Prima afecțiune considerată secundară depozitării excesive de fier a fost hemocromatoza (Sheldon, 1927), cu o triadă clinică bine precizată, dar cu etiologie nedeterminată. Cunoștințele recente asupra metabolismului fierului, și cu deosebire asupra etapelor de absorbție și depozitare, au lărgit mult sfera manifestărilor clinice care apar secundar supraîncărcării cu fier a diferitelor organe.

S-a ajuns astfel la separarea *hemocromatozei* — considerată ca o creștere a depozitelor de fier, însoțită de tulburări organice — de *hemosideroză* — care reprezintă numai o creștere a fierului de depozit, fără prezența manifestărilor organice.

Unii autori limitează *hemocromatoza* numai la forma *primară,* familială, reflectare a suferinței unor organe compromise de depozitarea excesivă a fierului și consecință a unor *tulburări metabolice endogene.* Fierul se depune în celulele parenchimatoase din ficat (ciroză), pancreas (diabet), testicul (hipogonadism), piele (hiperpigmentare), cord (insuficiență cardiacă). Din această cauză, hemocromatoza primară a fost descrisă mult timp sub denumirile de „diabet bronzat", „ciroză pigmentară" sau „siderocromatoză".

Hemosideroza (hemocromatoza *secundară exogenă)* este considerată ca rezultatul creșterii depozitului de fier în celulele reticuloendoteliale în cursul cirozei alcoolice, în urma transfuziilor de sînge sau administrării orale ori parenterale prelungite a unor doze masive de fier sau al unei creșteri a fierului alimentar, cu depozitări excesive ale metalului în celulele parenchimatoase hepatice, însoțită sau nu de implicații funcționale.

Tot în grupa hemosiderozelor secundare sînt descrise supraîncărcările de fier în asociere cu un grup de condiții hemolitice sau nehemolitice, în

Scanned with OKEN Scanner

care nu poate fi invocată administrarea exogenă de fier : *thalassemia major*, anemia hemolitică ereditară nesferocitară, sferocitoza ereditară, eritromieloza, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, posibil deficitul de gliceraldehid-fosfat-dehidrogenază și, parțial, anemia dependentă de piridoxină (Wilson, 1967).

Richter (1960) presupunea că așa-numita „hemosideroză de origine exogenă" nu poate fi diferențiată de hemocromatoza familială. Cercetările sale — chimice, serologice și electronomicroscopice — au arătat că granulele de hemosiderină ale bolnavilor cu hemocromatoză endogenă și exogenă erau calitativ asemănătoare în ceea ce privește fierul anorganic, feritina și apoferitina, care intră în compoziția lor. Concluzia lui este că în ambele afecțiuni există aceeași anomalie a metabolismului fierului neheminic.

Althausen (1966) considera că diferența între hemocromatoză și hemosideroză nu constă decît în prezența sau absența bolii clinice. În hemocromatoză, absorbția masivă de fier alimentar și depozitarea excesivă a metalului în organele parenchimatoase duc cu timpul la apariția manifestărilor clinice de boală. Depozitarea fierului în sistemul RE, caracteristică hemosiderozelor secundare, este relativ lipsită de nocivitate. Dar acumularea ulterioară a fierului și în organele parenchimatoase, mai ales în ficat și pancreas, determină într-un timp mai scurt decît în hemocromatoza primară apariția unor procese de fibroză și tulburări funcționale importante asemănătoare hemocromatozei. Manifestările clinice ale hemosiderozelor exogene sînt practic în acest stadiu asemănătoare celor din hemocromatozele primitive.

Bernard (1966) susținea că deosebirea aspectelor anatomopatologice este mai mult aparentă decît reală, ca și deosebirea clinică probabil artificială între hemocromatoza primitivă și cea secundară. Astfel, criteriul clinic nu ar avea prea mare valoare, iar criteriul anatomopatologic nu ar avea o valoare absolută, supraîncărcarea ferică traducînd mai mult un stadiu evolutiv, decît caracterul primitiv sau secundar al afecțiunii. Este mai probabil că orice hemocromatoză, oricît de frustă și oricare ar fi factorii etiologici posibili, prezintă o tulburare congenitală sau dobîndită de tip enzimatic a metabolismului fierului.

În clinică se întîlnesc însă atît bolnavi cu ciroză hepatică, la care se pot supraadăuga tezaurizări de fier datorite absorbției excesive de metal — secundară carențelor proteice în alimentație —, cît și bolnavi la care încărcările excesive de fier, puse în evidență în urma punctiilor-biopsii hepatice sau splenice, nu sînt însoțite de modificări sclerogene. Aceste aspecte par de la bun început să încurce definiția celor două forme de boli prin supraîncărcare cu fier, cu atît mai mult, cu cît marea majoritate a bolnavilor la care s-a găsit — întîmplător la biopsii — o încărcare masivă de fier fac totuși, cu timpul, modificări sclerogene, cu deosebire hepatice și pancreatice.

Corespondentele acestor aspecte clinice apar și în încercările de reproducere experimentală a hemocromatozei la animale. După primele luni, leziunile anatomopatologice ale șobolanilor supuși dietelor experimentale se aseamănă, în mare măsură, cu cele întîlnite în formele clinice de hemosideroză secundară. Dar, dacă încărcarea alimentară cu fier con-

tinuă, se ajunge sigur după un timp mai îndelungat la formarea leziunilor tisulare caracteristice hemocromatozelor primare. Timpul de supraîncărcare alimentară cu fier pentru a produce ciroza la șobolanii cu carențe proteice este de cel puțin 1 an (MacDonald, 1965), timp ce poate fi totuși redus prin adăugarea de toxice hepatice în alimentație (Kent, 1964). La sfîrșitul acestui interval, cantitatea de fier stocat în ficat depășește de 4—6 ori valorile normale.

Dacă luăm în considerație faptul că hemocromatoza umană apare la oamenii în vîrstă, deci după o lungă perioadă de absorbție și stocare continuă a fierului în țesuturi, atunci aspectele de hemosideroză întîlnită întîmplător nu ar reprezenta altceva decît surprinderea unui instantaneu preclinic în cursul desfășurării hemocromatozei (Kent, 1964 ; MacDonald, 1965 ; Vevera, 1966).

Dar controversele enunțate care afirmau că nu există, după unii, decît hemocromatoze primare, iar după alții numai hemosideroze secundare găsesc astăzi puțini apărători. Descoperirea recentă a unei legături între hemocromatoză primară și antigenele tisulare HLA—A 3 și HLA—B 14 a stabilit, definitiv, modul de transmitere ereditar (Simon, 1975).

Tabelul 3—IX

DIFERENȚELE CLINICE ȘI BIOLOGICE ÎNTRE HEMOCROMATOZA PRIMARĂ ȘI HEMOSIDEROZELE SECUNDARE (DUPĂ PARAF, 1977)

		Hemocromatoza primară	Hemosideroza secundară
Clinic	Sex — masculin — feminin	92% 8%	80% 20%
	Volumul ficatului	Hipertrofic	Hipertrofic sau atrofic
	Hipertensiunea portală	Excepțională	Frecventă
	Melanodermie	Intensă, precoce	Moderată, tardivă
	Diabet	Sever	Discret, sensibil la tratament
	Manifestări endocrine	Importante	Mai puțin marcate
	Semne cardiace EKG clinice	Prezente Frecvente	Absente Posibile
Biologic	Biologie hepatică	Puțin modificată Albumine normale globuline adesea crescute Absența sau discreta retenție a BSP	Modificată Hipoalbuminemie Hipergammaglobulinemie Hipocolesterolemie Retenție marcată a BSP
	Probe privind metabolismul fierului — fierul seric — saturarea transferinei	Peste 250 μg%	Mai puțin de 200 μg%
		85—100%	85—100%

Scanned with OKEN Scanner

Studii pe baze histologice propun o ereditate de tip intermediar, în care starea heterozigotă se manifestă prin semne minore, iar starea homozigotă este expresia clinică completă a bolii (Williams, 1972) (vezi „Hemocromatoza primară", p. 199).

Hemosiderozele secundare par și ele individualizate — consecință a absorbției exagerate de fier în cursul alcoolismului cronic, insuficienței pancreatice, hemolizelor cu eritropoieză activă (vezi „Hemosiderozele secundare", p. 222).

După opinia lui Paraf (1977), diferențierile între hemocromatoza primară și cea secundară unei ciroze se bazează pe un mănunchi de criterii clinice și biologice, care pot fi urmărite în tabelul 3-IX.

3.5. EXCREȚIA FIERULUI

Balanța fierului este menținută în organism la un nivel constant, reprezentat de cantitatea de fier absorbită și eliminată. Pierderile de fier din organism sînt însă limitate și nu există pînă în prezent nici un mecanism cunoscut care să regleze excreția excesului de fier. Față de variațiile cantitative ale fierului absorbit și depozitat, care pot depăși uneori de 10—20 de ori valorile normale, excreția de fier este minimă, neîntrecînd în mod normal 1 mg/zi sau 14 μg/kilocorp (Beaton, 1974).

Pierderile de fier din organism au fost măsurate prin observarea procentului de dispariție a izotopilor radioactivi de fier. S-a constatat că fierul marcat poate să rămînă în organism pînă la 10—12 ani, rata anuală de eliminare fiind de 8% la bărbați și de 2% la femeie.

Căile de eliminare a fierului sînt : *pielea* — transpirația, descuamarea epitelială, unghiile și părul ; *rinichiul* — prin urină ; *tubul digestiv* — prin materii fecale, bilă și suc gastric. La femei, se adaugă pierderile ciclice prin menstre și pierderile provocate de sarcină.

În medie, pierderile de fier zilnice la bărbat sînt următoarele :

Piele (transpirație, descuamare celulară, păr)	0,5 mg
Materii fecale	0,2 —0,5 mg
Urină	0,01—0,42 mg
Bilă	0,01—0,5 mg

La eliminarea medie zilnică de 0,5—1 mg fier se adaugă pentru femeie încă 0,5—1 mg, rezultat din pierderile fiziologice.

Excreția fierului prin piele este cunoscută de mai mulți ani. Datorită însă insuficienței metodelor de stimulare și colectare a transpirației, pînă astăzi nu se cunoaște exact pierderile cantitativă totală, zilnic. Unele studii au reușit să demonstreze că pielea este un țesut cu o activitate excretorie intensă pentru fier, avînd un rol important în menținerea echilibrului balanței metabolice a fierului.

Weintraub (1965), urmărind pierderile zilnice de fier după injectarea intravenoasă de ^{59}Fe la voluntari, găsea că excreția cea mai mare de fier radioactiv se făcea în primele 3 zile prin materii fecale, într-o proporție de 0,22% din doza injectată. Pierderile totale de fier prin materii fecale nu depășeau însă 25% din cantitatea injectată, iar eliminările de fier prin urină erau neînsemnate.

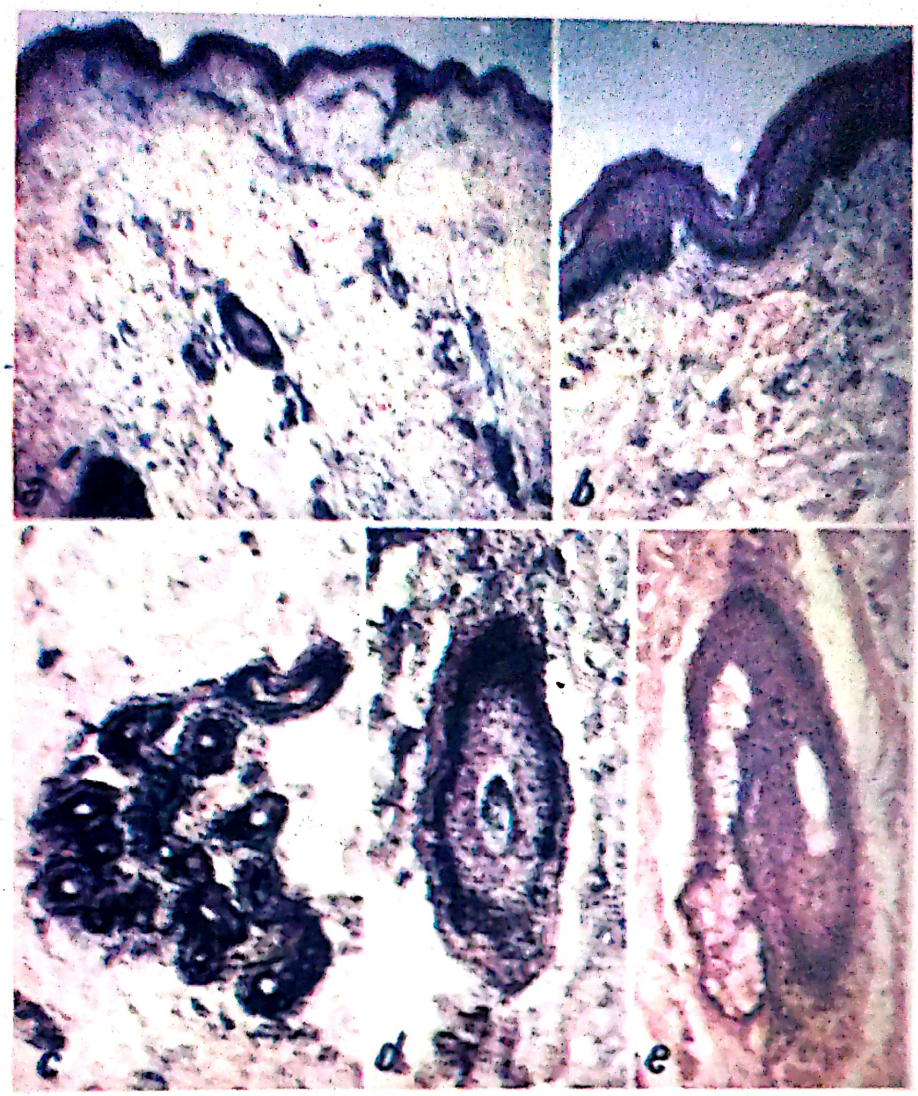


Fig. 3—27. — Radioautografii ale unor biopsii de piele executate cu ^{59}Fe.

a — imagine de ansamblu ; *b* — epidermă ; *c* — glande sudoripare ; *d* — teaca externă a bulbului pilos ; *e* — glande sebacee (după Weintraub, 1965).

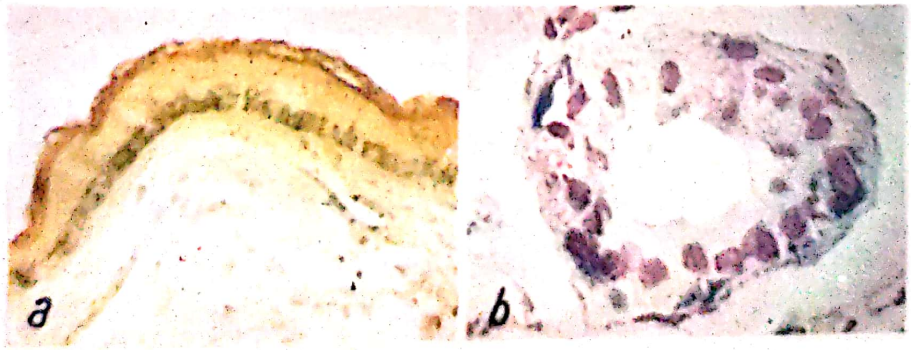


Fig. 3—28. — Biopsie de piele la un bolnav de hemocromatoză.

a — distribuția fierului — demonstrată prin reacția cu albastru de Prusia — în epiteliul epidermic este similară cu cea a radiofierului în radioautografiile pielii la voluntarii normali ; *b* — secțiunea transversală printr-o glandă sudoripară la o biopsie de piele, într-un caz de hemocromatoză ; fierul se vede în epiteliu (col. Perls) (după Weintraub, 1965).

Plecînd de la faptul că pierderea radioactivității după doza injectată intravenos este de aproximativ trei ori mai mare decît cea excretată prin materii fecale și urină, Weintraub considera că cea mai mare cantitate de fier se elimină prin piele. Pentru a demonstra acest punct de vedere, el a injectat unui grup de voluntari ^{59}Fe intradermic, urmărind apoi circuitul fierului radioactiv. După scăderea rapidă a radioactivității la brațul unde se injectase ^{59}Fe, a urmat o creștere a radioactivității plasmatice. Cu ajutorul biopsiilor de piele și al radioautografiilor, a putut arăta că apare o localizare selectivă a fierului radioactiv în celulele epiteliale ale epidermei, glandele sudoripare, glandele sebacee și foliculul de păr (fig. 3-27 *a-c*) și o radioactivitate neînsemnată în țesutul conjunctiv (fig. 3-27 *a*). Radioactivitatea epidermei era mai pronunțată la baza stratului malpighian, descrescînd către zona granuloasă. Pierderile de fier începeau odată cu descuamarea acestor celule și cu eliminarea transpirației. Fierul detectat în transpirație și stratul de keratină sugera că excreția de fier explică, în parte, pierderea radioactivității la brațul unde se injectase ^{59}Fe. Pierderile de fier prin transpirație au fost găsite mai mari la persoanele care lucrează în medii cu temperaturi înalte sau care locuiesc la tropice (Vellar, 1968).

În hemocromatoză, secțiunile de biopsii de piele, colorate cu ferocianură de potasiu, pun în evidență acumulări importante de fier în celulele epiteliale (fig. 3-28).

Cele mai multe cercetări efectuate pînă în prezent asupra excreției fierului prin piele conclud că pielea, cu o suprafață medie de 1,73 m^2 la adult și cu un impresionant număr de glande sudoripare și foliculi piloși (130/cm^2), are, alături de suprafața exfoliativă a intestinului subțire (aproximativ 1,2 m^2), o activitate excretorie intensă pentru fier. Excreția are o ritmicitate în parte cunoscută pentru intestin — unde refacerea epiteliului vilozităților intestinale se produce la fiecare 3 zile (Crosby, 1976) —, pentru piele — unde refacerea epidermei are loc în 26 de zile (Van Scott, 1963) — și matricea părului — 1 zi ; această ritmicitate este necunoscută pentru glandele sudoripare și foliculii piloși. Considerînd că glandele anexe ale pielii au o intensă activitate secretorie, pare justificată părerea potrivit căreia excreția fierului prin descuamarea celulelor epiteliale încărcate cu fier poate fi mai accentuată la acest nivel, decît la nivel intestinal.

Alți cercetători, ca Green (1958), tot prin investigații cu radioizotopi, ajung la concluzia că pierderile zilnice de fier prin piele nu depășesc 0,2—0,3 mg, iar Cavill (1969) consideră că cea mai mare parte a fierului din celulele epidermice este conservată, eliminarea prin piele nedepășind 10% din pierderile totale.

Excreția urinară este redusă la 10—420 μg fier zilnic. Valorile fierului excretat prin urină nu depind de cantitatea de fier absorbită prin intestin sau introdusă în exces pe cale intravenoasă. Ele sînt însă mult crescute — de 10—100 de ori mai mari decît la normali — la pacienții cu afecțiuni renale însoțite de proteinurie. În nefroze, pe lîngă pierderile crescute de albumine, se elimină și o cantitate mare de fier legată de transferina plasmatică. Această excreție crescută de fier pare influențată de gradul stocărilor de fier (Wiltink, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

După părerea lui Najean (1970) există un raport direct între valorile sideremiei și ale excreției urinare de fier : cu cît sideremia este mai crescută, cu atît cantitatea de fier eliminată prin urină este mai mare (tabelul 3-X).

Tabelul 3—X

RELAȚIA DINTRE VALORILE SIDEREMIEI ȘI SIDERURIEI (DUPĂ NAJEAN)

Valorile sideremiei (μg/100 ml)	Valorile sideruriei (în μg/24 de ore)	Valorile medii ale sideruriei (în μg)
< 100	10— 50	20
100—200	20—100	70
> 200	50—420	180

Cea mai importantă excreție de fier urinar apare numai după administrarea unor substanțe chelatoare (vezi „Tratamentul hemocromatozei").

Excreția de fier prin *sucul gastric, bilă și materiile fecale* se face într-o cantitate ce nu depășește 0,5 mg/24 de ore. Părerea lui Palmieri asupra posibilității excreției de fier prin secreția gastrică nu a fost confirmată și de alți cercetători. Prin bilă se elimină o cantitate de 0—250 μg% fier, provenită din dezintegrarea moleculelor de hemoglobină la nivelul ficatului, iar prin materiile fecale, o cantitate medie de 100 μg (Green, 1968). Eliminarea de fier prin materiile fecale este condiționată de cantitatea de celule epiteliale intestinale descuamate (0,1 mg fier la 10 g celule descuamate) și de excreția de fier prin bilă. În procesele hemolitice se elimină prin materiile fecale o cantitate crescută de fier, proporțională cu intensitatea distrugerilor globulare.

Pierderile de fier în timpul menstruației și al gravidității. Femeile *menstruate* au o pierdere adițională variabilă de fier. Halberg (1966) determină o pierdere menstruală medie de 43,4 ml sînge/zi, echivalentă cu 0,7 mg fier. Dar mai mult de 10% din femei au o pierdere zilnică mai mare de 80 ml sînge, echivalînd cu 1,4—2,3 mg fier. Pierderile menstruale mai mari de 80 de ml sînge/zi, asociate în mod obișnuit cu anemie prin deficit de fier, pot fi definite ca menoragii. Factorii care influențează pierderile menstruale nu sînt pe deplin lămuriți, dar concordanța măsurătorilor la monozigoți sugerează un oarecare control genetic. Rybo (1970) consideră că relația dintre activatorul endometrial al plasminogenului și pierderile menstruale poate sugera punctul de plecare al acestui control genetic.

Pierderile de fier prin sîngele menstrual pot fi ușor compensate dacă fierul alimentar este de cel puțin 11 mg/zi, iar pierderile de sînge nu depășesc 80 ml/24 de ore (Beaton, 1974).

În timpul *gravidității* femeia pierde 500—600 mg fier, aproape încă o dată cantitatea de fier mobilizat normal în perioada dinaintea sarcinii. La această cantitate trebuie adăugată pierderea normală zilnică de fier (0,8 mg/zi) care totalizează în perioada gravidității 225 mg fier (Heaton, 1974).

Scanned with OKEN Scanner

Din fierul mobilizat, 250 mg sînt primite de făt în cursul dezvoltării, 100 mg de placentă, iar 200 mg revin mamei după naștere (Bothwell, 1975). La naștere se pierd 500 ml sînge — sau mai mult —, care antrenează o altă pierdere de fier.

Nevoile suplimentare zilnice de fier sînt în perioada graviditățiі de 2—4 mg, cantitate asigurată — dealtfel ca și în timpul nașterii, alăptării sau menstrelor abundente — de alimentația obișnuită. Din această cauză, prescripția sistematică de fier în această perioadă nu este întotdeauna justificată. Adevărata anemie de sarcină apare numai datorită unei alimentații policarențate în fier, vitamină B_{12}, acid folic și acid ascorbic, la femei care în mod obișnuit erau anemice și înaintea sarcinii (Chanarin, 1971) (vezi și p. 168).

Pierderile de fier în cursul helmintiazelor sînt diferite după tipul de parazit intestinal prezent. Cele mai mari pierderi se întîlnesc în cursul infestărilor cu *Ankylostoma duodenale*: 0,14—0,26 ml sînge/parazit/zi (Roche, 1969).

Pierderile de fier în cursul flebotomiilor. O donare de 500 ml sînge, repetată în cantități similare după 4 luni, înseamnă o pierdere medie de 2 mg fier/zi, adică mai mult decît pierderile menstruale normale de fier (Beaton, 1974).

Scanned with OKEN Scanner

4

PATOLOGIA FIERULUI

Oricare dintre etapele metabolice ale fierului poate prezenta o serie de abateri de la aspectele normale. Aceste modificări, de obicei consecinţe ale unei lipse sau supraîncărcări cu fier sau ale unor afecţiuni diverse care pot produce dereglări ce interesează chiar întregul bilanţ al fierului, au ca urmare instalarea unor boli cu un tablou clinic bine conturat. Semnele clinice ale acestor boli se instalează într-un timp variabil de la apariţia cauzei principale care le-a declanşat : intoxicaţia acută cu fier sau anemia hipocromă hiposideremică după o hemoragie masivă se instalează rapid, în timp ce hemocromatoza primară se instalează în 3—4 decenii.

După mecanismele de producere, bolile apărute ca urmare a dereglării metabolismului fierului pot fi clasificate în două mari grupe :

1. Boli secundare unei carenţe sau absorbţii scăzute de fier (hiposideroze).

2. Boli produse printr-o absorbţie şi depozitare excesive de fier în diferite organe sau prin utilizarea defectuoasă a sa (hipersideroze).

Prima grupă cuprinde anemiile hipocrome hiposideremice şi sideropeniile întîlnite în cursul unor boli. Aşa-numitele sideropenii fără anemie, descrise de Waldenström, nu par să reprezinte o entitate clinică sigură, ci o etapă premergătoare instalării anemiei hiposideremice, deoarece semnele clinice sînt asemănătoare anemiei, iar feroterapia este urmată de vindecarea bolii. Este posibil totuşi ca hiposideremia şi semnele clinice de anemie să nu reprezinte decît preludiul instalării unei alte afecţiuni însoţite în mod curent de aceste semne, dar care nu are un tablou clinic bine definit şi a cărei evoluţie înlesneşte ulterior stabilirea unui diagnostic cert.

În grupa a doua se încadrează hemocromatozele primare, hemosiderozele secundare, anemia sideroblastică şi intoxicaţia acută cu fier.

Privită din acest punct de vedere, patologia fierului poate fi schematizată astfel :

A. Boli secundare pierderii, carenţei sau absorbţiei scăzute de fier — hiposiderozele :

1. Anemia hipocromă hiposideremică
   a) Anemia hipocromă a primei copilării
      — anemia „fiziologică" a primei copilării
      — anemia patologică a primei copilării
      — anemia din bolile cardiace congenitale cianogene
   b) Anemia hipocromă hiposideremică a adultului
      — anemii simptomatice
      — anemia de sarcină
      — cloroza
      — anemiile nutriționale
      — anemia hipocromă esențială a adultului.

B. Boli produse printr-o absorbție și depozitare excesivă de fier sau prin utilizarea defectuoasă a sa — *hipersiderozele :*

1. Boli prin absorbție brutală de fier
   Intoxicația acută cu fier
2. Boli prin utilizarea defectuoasă a fierului.
   Anemia sideroblastică
3. Boli prin depozitări excesive focale de fier
   Hemosideroza pulmonară esențială
   Hemosideroza pulmonară a mitralilor
   Sideroza pulmonară profesională
   Hemosideroza pulmonară cu glomerulonefrită segmentară (sindromul Goodpasture).
4. Boli prin depuneri excesive generalizate de fier
   Hemocromatoza primară (familială, idiopatică)
   Hemosiderozele secundare
   — după administrare excesivă și prelungită de fier
   — hemocromatoza Bantu
   — posttransfuzională
   — după derivație porto-cavă
   — din cursul hemopatiilor
   Boala Kashin-Beck
   Sindromul Shahidi-Nathan-Diamond
   Atransferinemia congenitală.

4.1. HIPOSIDEROZELE

Stările de hiposideroză se instalează prin *scăderea cantității de fier* din organism datorită unor cauze diverse :

— aport alimentar insuficient de fier și proteine (în mod normal, compoziția în fier a alimentelor și apei ar trebui să satisfacă necesitățile de fier ale organismului) ;

— creșterea nevoilor de fier (copilărie, pubertate, sarcină) ;

— pierderi brutale sau lente (hemoragii brutale sau mici și repetate, menstre, naștere) ;

— consum exagerat de fier (în afecțiuni inflamatorii și tumorale) ;

— absorbția defectuoasă de fier (în cursul unor boli gastrointestinale, mai ales achilia stomacului rezecat și sindromul de malabsorbție) ;

— tulburări de utilizare a fierului (saturnism).

Scanned with OKEN Scanner

Experimental, stările de hiposideroză pot apărea și în deficitele de cupru sau cobalt (Underwood, 1971). Dealtfel, încă din 1951 Schubert a descris la copii un sindrom caracterizat printr-o carență de fier, cupru și proteine, rezultat probabil dintr-o pierdere excesivă de proteine plasmatice — inclusiv transferină și ceruloplasmină — prin tractul gastrointestinal. De asemenea, deficite de fier au fost puse în evidență de Roesser (1970) și la pacienții cu boală Wilson, explicate printr-o reducere a activității feroxidazei plasmatice, secundară unei concentrații scăzute de ceruloplasmină.

Depozite de fier / Fier hemoglobinic / Fier R.E. măduvă	normal	deficit de fier	eritropoieza deficit de fier	
	2-3+	0-1+	0	0
Transferină (capacitatea de fixare a fierului (μg/100 ml)	330 ± 30	360	390	410
Feritină plasmatică (ng/ml)	100 ± 60	20	10	<10
Absorbția de fier (%)	5-10	10-15	10-20	10-20
Sideremie (μg/100 ml)	115 ± 50	115	<60	<40
Coeficient de saturare a transferinei	35 ± 15	30	<15	<10
Sideroblaști (%)	40-60	40-60	<10	<10
Protoporfirina eritrocitară (μg/100 ml eritrocite)	30	30	100	200
Număr eritrocite	Normal	Normal	Normal	Anemie hipocromă microcitară

Fig. 4—1. — Secvența modificărilor în dezvoltarea deficitului de fier (după Hillman, 1974).

Oricare dintre cauzele care produc hiposiderozele vor determina scăderea sau spolierea rezervelor de fier din organism, cu consecințe inerente asupra sintezei de hemoglobină. Rezultatele acestor tulburări se vor concretiza în reducerea sau dispariția hemosiderinei din măduvă și din alte organe ale sistemului RE, creșterea turnoverului fierului plasmatic, scăderea valorii fierului seric și, mai devreme sau mai tîrziu, în apariția anemiei hipocrome hiposideremice microcitare (fig. 4-1).

După opiniile lui Höglund (1970), Giorgio (1970) și Hillman (1974), etapele modificărilor în deficitul de fier sînt următoarele :

a) depleția de fier medular (feritină și hemosiderină) ;
b) creșterea valorilor transferinei plasmatice ;
c) creșterea *clearance*-ului plasmatic al fierului și a absorbției de fier ;
d) scăderea concentrației fierului seric sub 50 μg% și a coeficientului de saturare a transferinei ;
e) anemie moderată (hemoglobina între 10 și 12 g/100 ml sînge) ;
f) microcitoză, hipocromie, accentuarea anemiei.

După părerea lui Haussman (1971) și Wintrobe (1975), în deficitul de fier — în funcție de aspectul de laborator — se pot urmări trei faze :

Faza I sau *prelatentă* — caracterizată prin *creșterea absorbției de fier*, datorită unei mobilizări mai mari a fierului din depozite pentru

Scanned with OKEN Scanner

sinteza hemoglobinei şi alte activităţi metabolice. Acest proces continuă pînă la *dispariţia fierului medular.*

Faza a II-a sau *latentă* este dominată de *scăderea fierului seric,* şi a saturării transferinei şi de creşterea protoporfirinei libere eritrocitare.

Faza a III-a sau *manifestă,* în care tulburările de eritropoieză duc la *diminuarea concentraţiei hemoglobinei* şi la apariţia întregului tablou de *anemie hiposideremică.*

Stările de hiposideroză sînt prezente — în afara anemiilor hipocrome hiposideremice — şi în alte afecţiuni la care semnul dominant nu este anemia, ci scăderea valorii fierului seric (vezi pag. 118).

Cauzele şi condiţiile de apariţie a anemiilor hipocrome hiposideremice — deosebite la adult şi copil — pot fi urmărite în tabelul 4-I.

Tabelul 4—I

CAUZELE ŞI CONDIŢIILE DE APARIŢIE A ANEMIILOR HIPOCROME HIPOSIDEREMICE

ANEMIA HIPOCROMĂ ⟶ HIPERSIDEREMICĂ (vezi p. 177)

↓

HIPOSIDEREMICĂ

- → CARENŢA DE FIER — alimentară
- → CONSUM MĂRIT DE FIER — copilărie
  — pubertate
  — afecţiuni inflamatorii şi tumorale
- → ABSORBŢIE DEFECTUOASĂ DE FIER — achilie
  — sindrom de malabsorbţie
- → PIERDERI DE FIER — hemoragii 90—95%
  - — gastrointestinale: ruptură de varice esofagiene, hernie hiatală, ulcer gastrointestinal, hemoroizi sîngerînzi, cancere ale diferitelor segmente digestive, paraziţi intestinali;
  - — genitale: menstre prelungite, sarcină, cancer genital;
  - — diverse: epistaxis, hemoptizii sau hematurii repetate, sindrom hemoragipar, donări repetate de sînge, pierderi de sînge în viaţa intrauterină.

4.1.1. ANEMIA HIPOCROMĂ A PRIMEI COPILĂRII

4.1.1.1. ANEMIA „FIZIOLOGICĂ" A SUGARULUI

Metabolismul fierului la nou-născut este încă subiectul a numeroase controverse. Sînt de reţinut totuşi cîteva aspecte. Fătul stochează fierul numai în ultimele III luni ale gestaţiei cu un ritm de 3—4 mg/zi, aspect

Scanned with OKEN Scanner

confirmat şi de reducerea depozitelor de fier la prematur. Cantitatea de fier la nou-născut este strîns legată de greutatea la naştere şi foarte puţin influenţată de administrarea de fier la mamă în timpul gestaţiei.

Nou-născutul are 9/10 din fierul total încorporat în hemoglobină. În afara unor mici cantităţi de fier absorbite pe cale digestivă, în primul an sinteza de hemoglobină şi mioglobină se face numai din fierul existent la naştere. Ca şi la adult, fierul este conservat într-un circuit închis, fierul eliberat prin hemoliză fiind reutilizat pentru hematopoieză. Dar creşterea rapidă a corpului şi a volumului sanguin în primul an nu se face paralel cu cea a nevoilor de fier, care sînt de aproximativ 115 mg pentru sinteza hemoglobinei şi de 50 mg pentru sinteza mioglobinei şi hemenzimelor (Prişcu, 1974). La prematuri, necesităţile de fier sînt şi mai mari.

Depozitul de fier la sfîrşitul primului an nu depăşeşte 200 mg. Orice hemoragie pre-, neo- sau postnatală va exagera deficitul fiziologic de fier al nou-născutului. La nou-născut, absorbţia digestivă a fierului alimentar — detectat cu ^{59}Fe — se face într-un procent de 10—50 în raport cu necesităţile de fier ale organismului. Apare deci evident că o alimentaţie care nu poate suplini nevoile de fier nu va permite menţinerea unei încărcături normale de hemoglobină.

Aceste date explică frecvenţa hiposiderozelor la nou-născut şi în prima copilărie. În cursul primului an de viaţă, sugarul îşi triplează greutatea de la naştere. În acest timp nutriţia lui este asigurată de laptele matern, care este sărac în fier. Cu alte cuvinte, ţesuturile în rapidă dezvoltare ale sugarului sînt într-o stare de foame cronică de fier. Sugarii cu deficit de fier sînt predispuşi la hemoragii gastrointestinale şi pierderi de proteine, care intensifică şi mai mult deficitul de fier (Merivale, 1966).

Analizînd modificările globulelor roşii şi ale hemoglobinei în primele săptămîni de viaţă, Shulman (1961) a arătat că volumul sanguin scade de la 108 ml/kilocorp, la naştere, la 73 ml/kilocorp în săptămîna a 7-a, iar masa globulară de la 46 la 16 ml/kilocorp. Diminuării hematocritului îi corespunde şi o scădere a concentraţiei hemoglobinice de la 17,6 la 11—12 g%. În acest interval transferina este uşor scăzută, în timp ce fierul seric este normal.

Anemia „fiziologică“ a sugarului apare în primele 2—3 luni de viaţă. Principalele cauze de apariţie a acestei anemii, mai ales la prematuri, sînt cele analizate mai înainte : masa iniţială de hemoglobină relativ scăzută, descreşterea sintezei de hemoglobină în primele săptămîni de viaţă, creşterea rapidă corporală şi expansiunea volumului sanguin, iar la prematuri, şi o scădere a duratei de viaţă a eritrocitelor (Smith, 1972).

Evoluţia anemiei „fiziologice“ se face în trei etape :

1. O perioadă anemică *precoce* de hipoplazie medulară, cu diminuarea activităţii eritropoietice — datorită încetării producţiei de eritropoetină (Finne, 1972) — şi cu creşterea uşoară a hemolizei. În această perioadă, care durează aproximativ 6 săptămîni, concentraţia hemoglobinei, ca şi numărul de hematii scad (O'Brien, 1971 ; Matoth, 1971). Această anemie precoce este normocitară, normocromă, aregenerativă (reticulocitoză aproape absentă). O parte din fierul eliberat în cursul hemolizei

Scanned with OKEN Scanner

este utilizat, probabil, pentru sinteza mioglobinei, dar în cea mai mare parte este depozitat în ficat. Încercarea de utilizare a fierului injectabil în primele 6 săptămîni de viaţă la copilul născut la termen nu este justificată, deoarece în această perioadă fierul parenteral nu poate fi util sintezei de hemoglobină.

2. O perioadă *intermediară* cu o durată de 16 săptămîni pentru copilul născut la termen şi de 12 săptămîni la prematuri, în care apare o creştere a numărului de eritrocite şi a cantităţii de hemoglobină. Fierul eliberat în prima fază este recuperat şi reutilizat în sinteza hemoglobinei în timpul acestei faze regenerative.

3. O perioadă anemică *tardivă*, datorită rezervelor de fier care devin insuficiente pentru a asigura nevoile hematopoietice. În această perioadă este necesară administrarea de 15 mg fier/zi, pentru compensarea deficitului feric, mai ales la prematuri.

Anemia hipocromă „fiziologică", instalată în perioada a treia, apare la nou-născutul normal mult mai tîrziu, de obicei după luna a 6-a sau între lunile a 12-a şi a 14-a, şi este uşor corectată printr-o alimentaţie care să conţină peste 10 mg fier/zi.

4.1.1.2. ANEMIA HIPOCROMĂ „PATOLOGICĂ" A PRIMEI COPILĂRII

Limitele dintre anemia hipocromă „fiziologică" şi cea „patologică" a primei copilării sînt foarte laxe. Anemia microcitară hipocromă „fiziologică" a copilului între 6 şi 24 de luni se poate transforma în anemie „patologică", dacă deficitul feric este evident şi continuu. Această formă de anemie, pe care autorii francezi o numesc anemie comună, este descrisă şi sub alte denumiri sinonime : anemie simplă feriprivă, anemie sideropenică a primei copilării, anemie hipocromă microcitară (Nicolau, 1964) şi se întîlneşte mai frecvent la copiii născuţi cu o greutate sub 3 kg, la gemeni, la cei la care cordonul ombilical a fost tăiat prea repede (Yao, 1969), la copiii născuţi din mame cu deficit feric sau la prematurii care au o creştere prea rapidă în primul an de viaţă. Incidenţa acestei anemii la copiii născuţi cu o greutate peste 4 kg este excepţională (Smith, 1972).

Etiologia cea mai frecventă a acestei anemii este generată de : pierderile de sînge în timpul vieţii intrauterine (hemoragii transplacentare, *placenta praevia),* în timpul naşterii (boala hemoragică a nou-născutului, hematom subcapsular hepatic) sau în primele luni (hernie hiatală, diverticul Meckel, hematom subdural, recoltări repetate de sînge, hemoragii). Mai tîrziu — hemosideroza pulmonară esenţială, carenţa de fier alimentar (alimentaţie lactată exclusivă) (Sparberg, 1967 ; Anyon, 1972), tulburări de absorbţie a fierului (diaree cronică, sindrom celiac, achilie gastrică), tulburări de utilizare a fierului (infecţii repetate, scorbut, talasemie, carenţă de piridoxină, anemie sideroblastică), creşterea nevoilor de fier (prematuri, gemeni) (tabelul 4-II). Se pare că există o corelaţie între anemia hipocromă a primei copilării şi anemia prin deficit de fier preexistentă a mamei, chiar dacă hemoglobina natală este normală (Shott, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4—II

FACTORII ETIOLOGICI MAJORI AI ANEMIEI PRIMEI COPILĂRII
(DUPĂ SMITH, 1972)

1. *Cantitate insuficientă de fier*
   a) Depozite de fier reduse la naștere
      — greutate redusă la naștere (prematuri, gemeni, nașteri multiple);
      — carență severă de fier la mamă;
      — pierderi sanguine înainte sau la naștere (în circulația maternă, retroplacentar).
   b) Aport insuficient de fier alimentar.
2. *Absorbție scăzută de fier*
   a) Diaree cronică.
   b) Sindrom de malabsorbție.
   c) Anomalii gastrointestinale.
3. *Solicitări excesive de fier pentru creștere*, mai ales la prematuri
4. *Pierderi sanguine*
   a) Hemoragii acute sau cronice (polipi, diverticul Meckel).
   b) Infestări parazitare.

Supraalimentarea cu lapte de vacă — aliment sărac în fier (0,5 mg fier/litru) (Burman, 1974) — sau cu lapte pasteurizat cu un conținut foarte redus în fier (0,15 mg fier la 1 000 cal., față de 6 mg fier/1 000 cal., cît conține o dietă mixtă) are și dezavantajul că fixează o mare parte a acidului clorhidric din secreția gastrică prin cazeina pe care o conține, împiedicînd astfel trecerea fierului alimentar în forma feroasă, ușor absorbabilă. În plus, cantitatea mare de lapte de vacă produce alcalinizarea conținutului intestinal, favorizînd astfel formarea de fosfat de fier, greu solubil.

În anemia prin lapte de vacă mai intervin, probabil, și alți factori în afara scăderii fierului alimentar, deoarece s-a observat că o alimentație predominant vegetală — care nu conține o cantitate mare de fier — are totuși un efect favorabil asupra anemiei. Este posibil ca acest rol să-l aibă grupele pirolice, vitamina C sau sărurile de cupru prezente din abundență în clorofila plantelor (Salomonsen, 1965). Nu sînt excluse nici sîngerările intestinale secundare unei hipersensibilități la laptele de vacă (Anyon, 1971). Underwood (1971) consideră că una din cauzele acestei anemii este și pășunatul animalelor pe terenuri sărace în cobalt.

Patogenia anemiei „patologice" a primei copilării este încă neclară. Este greu de știut dacă hipoproteinemia este legată de carența de fier sau dacă ea apare secundar tulburărilor intestinale determinate de anemia hipocromă sau de dispepsia prin lapte de vacă.

Semnele clinice ale acestei anemii constau în: inapetență sau apetit capricios, paloare, adinamie, iritabilitate, diminuarea atenției, rezistență scăzută la infecții, cu frecvente infecții respiratorii și, uneori, încetinirea creșterii (Andelman, 1966).

Scanned with OKEN Scanner

În anemia prin supraalimentație cu lapte de vacă, copiii sînt adesea obezi și constipați. În regiunea precordială se aude un suflu sistolic anemic, iar radiologic, în anemiile cu un procent de hemoglobină sub 50, apare o creștere a diametrelor inimii (Salomonsen, 1965).

Din punct de vedere *hematologic*, anemia este hipocromă, microcitară (spre deosebire de anemia „fiziologică" postnatală, care este normocromă, normocitară), cu valoarea globulară între 0,4 și 0,7 și încărcătură diminuată de hemoglobină (3—9 g%) (Smith, 1972). În unele cazuri se adaugă o eritroblastoză periferică sau chiar o reacție leucemoidă cu splenomegalie, realizînd sindromul clasic Jaksch-Luzet (Samuels, 1962). Numărul de hematii este la început normal sau chiar crescut, dar cu un conținut scăzut de hemoglobină (sub 27 μμg/hematie) (Smith, 1972), care este dispusă la periferia lor (anulocite). Hematiile au un diametru mediu scăzut (microcitoză) și volum corpuscular mai mic de 78 μ^3. Anizocitoza și poikilocitoza sînt prezente. Scăderea numărului de hematii apare mai tîrziu și foarte rar diminuă sub 3 milioane/mm^3. Durata de viață eritrocitară este condiționat scăzută de severitatea anemiei (MacDougall, 1970).

Uneori este prezentă trombocitopenia, care revine rapid la valori normale după administrare parenterală de fier. Trombocitopenia reflectă fie o depleție de hemenzime, fie o asociere de deficit de acid folic cu un defect tranzitoriu de trombopoietină (Smith, 1972).

Măduva prezintă o proliferare a seriei eritroblastice, dar cu scăderea procentului de sideroblaști, sau o hipoplazie medulară cu hematopoieză hepatosplenică.

Sideremia este între 10 și 60 μg%, cu o medie de 30 μg%, în timp ce transferina plasmatică este foarte crescută — uneori pînă la 500—600 μg% —, iar coeficientul său de saturare cu fier este inferior valorii de 10%. Această scădere a saturării cu fier reprezintă semnul de laborator esențial al deficitului de fier. Fierul eritrocitar neheminic este scăzut, iar protoporfirina liberă eritrocitară crescută (Rusescu, 1964).

La aceste semne se mai adaugă, uneori, o hipoclorhidrie sau o achilie histaminorefractară, care reduc și mai mult absorbția de fier — hipoproteinemie cu atît mai pronunțată, cu cît hipocromia este mai accentuată — și o hipocupremie. Hemoragiile digestive oculte se întîlnesc într-un procent destul de ridicat. De asemenea o descreștere a activității citocromoxidazei în mucoasa intestinală, cauză probabilă a malabsorbției grăsimilor, vitaminei A și xilozei, este întîlnită la o treime din copiii cu anemie prin deficit feric (Dallman, 1974).

Diagnosticul diferențial al acestei anemii este uneori dificil în prezența unei forme ușoare de talasemie sau în primul an de viață, în prezența tipului homozigot sever al anemiei Cooley (Smith, 1972).

Tratamentul trebuie să țină seama de faptul că aportul zilnic de fier alimentar necesar este de 6 mg de la 6 săptămîni pînă la 18 luni. Pentru copiii care au prezentat sîngerări în timpul vieții intrauterine sau în timpul nașterii, sînt necesare pînă la 15 mg fier/zi, suplimentat la nevoie cu fier medicinal (Burman, 1971). Sînt de preferat sărurile solubile de fier feros (sulfat feros), care suplinesc mult mai rapid pierderile de fier, decît fierul alimentar. Doza de sulfat feros în soluții concentrate este de 4,5—6 mg fier elementar/kilocorp/zi, ajungîndu-se pînă la o doză

Scanned with OKEN Scanner

totală de 60—90 mg (Smith, 1972). Se mai poate administra fier-dextran intramuscular în dozele următoare totale : 100 mg, pentru copiii sub 6 luni ; 200 mg, la copiii între 6 și 12 luni ; 300 mg la cei între 12 și 24 luni ; 400 mg peste 24 de luni (Smith, 1972).

Sărurile de cupru necesare în asociere cu terapia marțială se găsesc în formă impură, chiar în preparatele farmaceutice de fier sau în alimentație (în medie 0,05 mg cupru/kilocorp).

Transfuziile de sînge sînt indicate numai cînd cantitatea de hemoglobină este sub 4 g/100 ml sau cînd corectarea anemiei este rapid necesară, în vederea unei intervenții chirurgicale.

4.1.1.3. ANEMIA PRIN DEFICIT DE FIER DIN BOLILE CARDIACE CONGENITALE CIANOGENE

La mulți dintre copiii cu afecțiuni cardiace congenitale cianogene, măduva osoasă răspunde la stimulul anoxic persistent prin policitemie, situație în care hemoglobina crește paralel cu numărul eritrocitelor. Uneori însă, creșterea hemoglobinei nu ține același ritm cu creșterea numerică eritrocitară, apărînd o scădere a cantității de hemoglobină, din cauza consumului de fier excesiv necesar eritropoiezei accentuate. Poliglobulia prezentă în boala albastră, însoțită însă de scăderea hemoglobinei, fierului și valorii globulare, nu este în fond decît o anemie hiposideremică. Tratamentul cu fier dă în aceste situații rezultate similare cu cele înregistrate în alte anemii hipocrome hiposideremice (Smith, 1972).

4.1.2. ANEMIILE HIPOCROME HIPOSIDEREMICE ALE ADULTULUI

Este considerată anemie hipocromă orice anemie însoțită de o scădere relativă a numărului de eritrocite, cu o valoare globulară sub 0,85. Scăderea numărului de hematii are însă o importanță mult mai redusă, decît scăderea cantitativă și procentuală a hemoglobinei. Valoarea globulară, indice al raportului între hemoglobină și numărul de hematii, reprezintă adevăratul test al pierderii de pigment sanguin și, respectiv, de fier din organism. Spre exemplu, a valoare globulară de 0,50 reprezintă de fapt indicele unei încărcături de hemoglobină și fier heminic echivalent numai cu jumătate din numărul de eritrocite existent.

Forme clinice. În practica medicală, cel mai mare procent de anemii hipocrome hiposideremice sînt simptomatice, restul formelor clinice nedepășind 5—10%. După cauza care le-a produs, anemiile hiposideremice se grupează în :

1. *Anemii simptomatice* — martore ale unor pierderi sanguine — reprezintă 90—95% din totalul anemiilor hipocrome hiposideremice.
2. *Anemia de sarcină* — strîns legată de pierderea de hemoglobină în favoarea fătului — este de fapt o formă particulară de anemie simptomatică.
3. *Cloroza* tinerelor fete — boală pe cale de dispariție, a cărei existență este controversată.
4. *Anemiile nutriționale* — datorite cel mai frecvent unor tulburări digestive (achilii).

Scanned with OKEN Scanner

5. *Anemia esențială hipocromă a adultului* — boală Hayem și Faber — boală cu totul excepțională.

4.1.2.1. ANEMIA HIPOCROMĂ HIPOSIDEREMICĂ SIMPTOMATICĂ
(carența manifestă de fier)

Peste 90% din anemiile hipocrome hiposideremice simptomatice sînt secundare spolierilor sanguine. Micile hemoragii repetate ale tubului digestiv (din ulcere, enterite hemoragice, telangiectazia hemoragică, varicele esofagiene, diverticuloze, polipi intestinali, hernii hiatale, hemoroizi, neoplasmele diferitelor segmente digestive, din gastrectomiile parțiale sau după tratamente cu salicilat de sodiu), hemoragiile de origine genitală (meno-metroragii, fibrom, cancer genital, ca și pierderile sanguine fiziologice legate de menstre și naștere), epistaxisul sau hemoptizia constituie cele mai frecvente cauze ale acestor anemii (Hawkins, 1976).

Carențele alimentare de fier și proteine, ca și sindroamele carențiale prin malabsorbție intestinală sau secundare parazitozelor intestinale sau rezecțiilor gastrice completează cauzele principale ale acestor anemii. După opinia lui Pryor (1971), 44% din rezecații gastrici prezintă anemie prin deficit de fier, iar la 10% din aceștia, concentrația hemoglobinei este sub 10%. Mai rar, anemia hipocromă hiposideremică simptomatică poate fi urmarea pierderilor de fier prin urină, în cursul hemolizelor intravasculare cronice din hemoglobinuria paroxistică nocturnă sau de la bolnavii cu proteze valvulare, ca și a captării pulmonare de fier în cursul evoluției hemosiderozei pulmonare (Brown, 1975).

În diabetul zaharat, anemia hipocromă hiposideremică se întîlnește frecvent, ca o consecință a alimentației inadecvate, a tulburărilor de absorbție a fierului și, mai ales, a pierderilor sanguine repetate (Mincu, 1977).

O formă particulară de anemie hipocromă hiposideremică microcitară, datorită unei reutilizări defectuoase a fierului hematiilor îmbătrînite — așa-numita „anemie a bolilor cronice“ — este asociată infecțiilor cronice și afecțiunilor neoplazice. O parte din semnele hematologice (hipocromia, reticulocitopenia, hiposideremia, hipotransferinemia) sînt comune marelui grup al anemiilor posthemoragice. Fierul medular este însă nemodificat (Frenkel, 1976).

Anemiile hipocrome hiposideremice simptomatice se întîlnesc mult mai frecvent la femei. Explicația creșterii frecvenței acestui tip de anemie la femei este oferită de deperdiția de fier în timpul menstrelor și de nevoile speciale de fier din cursul sarcinii (vezi „Pierderile de fier în timpul menstruației și a graviditații“, p. 150).

Aspect clinic. Semnele clinice sînt determinate de cauza directă a anemiei, de tulburările produse de hipoxia antrenată de scăderea hemoglobinei și prin lipsa fierului celular. În afara unor cauze evidente — hemoragii brutale și masive — a căror gravitate este legată mai mult de pierderea rapidă a unui volum mare de sînge, decît de scăderea numărului de hematii sau a cantității de hemoglobină —, de cele mai multe ori cauza anemiei nu este imediat evidentă (Hardisty, 1974).

Scăderea procentuală a hemoglobinei pe hematie, ca și a numărului de hematii pe milimetru cub reprezintă consecința sideropeniei. Din

Scanned with OKEN Scanner

această cauză, semnele clinice ale hipoxiei se vor instala cu atît mai repede, cu cît capacitatea sîngelui de a transporta oxigenul este mai redusă. În aceeași măsură, lipsa fierului celular va determina și apariția unor modificări tisulare, legate în parte de hipoxia locală. Aceste semne sînt :

Paloarea — direct proporțională cu scăderea hemoglobinei circulante — are o valoare semiologică mai mare atunci cînd este localizată la palme, plante, lobii urechilor, unghii, conjunctive, buze, mucoasa bucală sau faringiană. Tegumentele își pierd culoarea normală, devenind aproape albe, uscate, subțiri, încrețite. Unghiile sînt friabile, uneori iau aspectul unei linguri (koilonichie), iar părul devine uscat (Hawkins, 1976). Fairbanks (1971) consideră că multe dintre manifestările cutanate atribuite deficitului de fier sînt determinate în realitate de stări carențiale mixte.

Dispneea are o intensitate dependentă de gradul anemiei. La începutul bolii, dispneea apare numai după eforturi, ca o încercare de compensare a scăderii capacității de transport al oxigenului de către sînge la țesuturi. Odată cu accentuarea scăderii hemoglobinei și a numărului de hematii, dispneea se accentuează, apărînd și în repaus.

Durerea precordială de tip anginos este frecvent întîlnită.

Tahicardia este cu atît mai pronunțată, cu cît deficitul de oxigen este mai mare. Ea are un caracter compensator, creșterea vitezei de circulație a sîngelui suplinind într-o oarecare măsură nevoile de oxigen ale țesuturilor. *Hipotensiunea arterială* însoțește de obicei numai anemiile secundare unei sîngerări mari. *Suflurile sistolice* anemice și *tulburările de ritm* sînt mai accentuate în fazele avansate ale anemiei. Modificările electrocardiogramei — mai ales ale segmentului *ST* și ale undei *T* — cardiomegalia și edemele completează semnele *insuficienței cardiace* instalate progresiv cu gravitatea anemiei.

Semnele digestive sînt prezente, dar au o intensitate mult mai redusă decît în anemia megaloblastică : ragade ale colțurilor gurii (stomatita angulară), mai ales la bărbați, dureri și parestezii gustative datorite inflamației mucoasei bucolinguale, anorexie, pagofagie sau apetit capricios, mai ales pentru glucide (Coltman, 1971 ; Crosby, 1976), pirozis, grețuri, eructații, disfagie sau dureri laringiene în timpul înghițirii alimentelor lichide (sindromul Paterson—Kelly, sindromul Plummer—Vinson sau disfagia sideropenică, întîlnite mai frecvent la femeile în premenopauză) (Dallman, 1974), flatulență, tulburări de tranzit intestinal — mai frecvent diaree —, hiposecreție gastrică cu hipo- sau anaclorhidrie și mai rar achilie. S-au comunicat și alterări ale mucoasei gastrice, evidențiate prin biopsii și descrise ca gastrită atrofică superficială sau gastrită interstițială. După părerea lui Hawkins (1976), modificările mucoasei gastrice din anemia hiposideremică nu sînt specifice. Este posibil, ca aceste modificări ale mucoasei gastrice să fie răspunzătoare de aclorhidria observată obișnuit în stările de hiposideroză (Merivale, 1966).

Controversa dacă aclorhidria este cauza sau efectul anemiei rămîne încă deschisă (vezi p. 94). Uneori aclorhidria poate fi prezentă cu mulți ani înaintea instalării anemiei hiposideremice. Dar acest aspect este comun și anemiei pernicioase, afecțiune în care nu se poate vorbi de o carență de fier (Hawkins, 1976). Dacă modificările mucoasei gastrice și aclorhidria

Scanned with OKEN Scanner

ar fi rezultatul deficitului de fier ar trebui ca tratamentul marţial să conducă la vindecarea unor leziuni epiteliale, ca glosita, cheilita, gastrita sau koilonichia, ca şi la restabilirea producţiei de acid clorhidric. Dacă revenirile la valori normale ale secreţiei gastrice sînt posibile, modificările

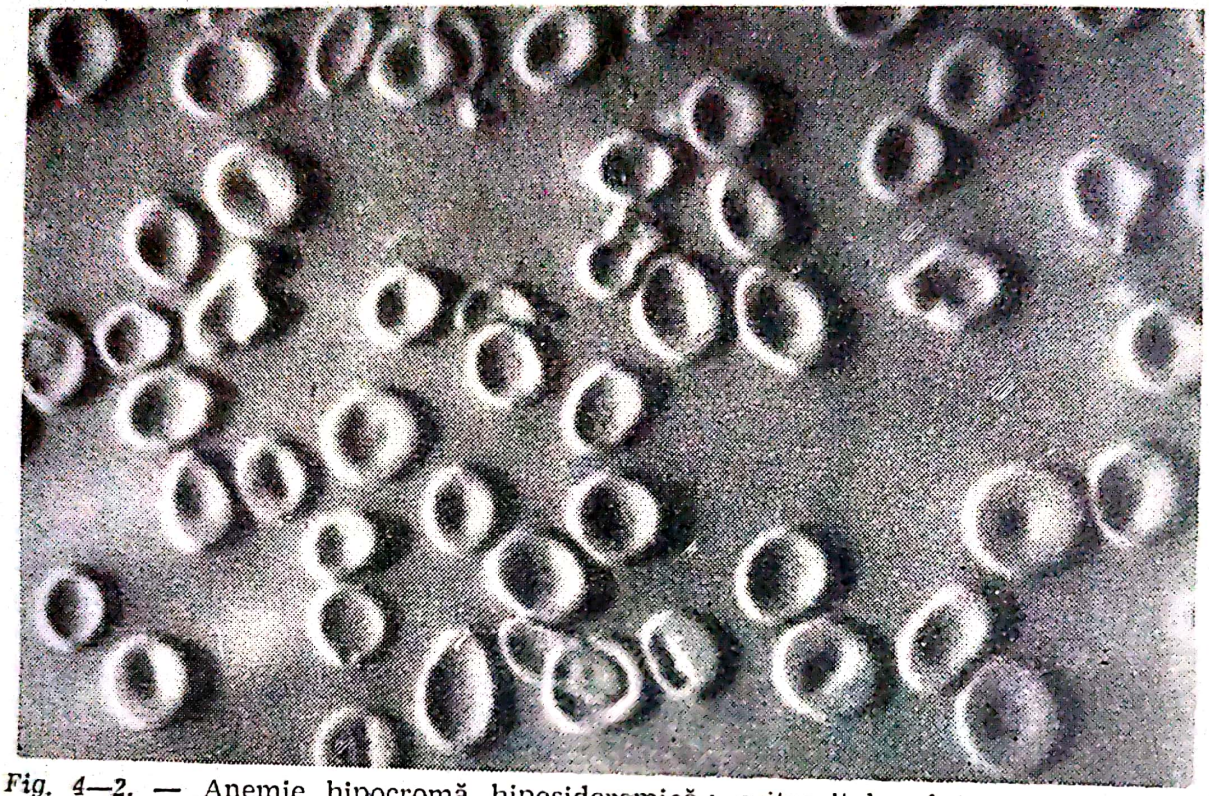


Fig. 4—2. — Anemie hipocromă hiposideremică: eritrocitele sînt mai mici, mai plate şi mai golite de conţinut; multe dintre ele sînt anulocite (după Bessis, 1972).

mucoasei gastrice — probate prin biopsii înainte şi după tratament — rămîn neschimbate (Stone, 1968).

Tulburările menstruale — amenoree sau menoragii —, însoţesc deseori celelalte semne ale anemiei (Hawkins, 1976).

Ameţelile, cefaleea, adinamia şi *somnolenţa,* probabil manifestări ale insuficienţei corticosuprarenale sau secundare scăderii activităţii MAO din creier (Symes, 1971), ca şi *tulburările neuropsihice* datorite hipoxiei cerebrale completează tabloul clinic în formele avansate de anemie hipocromă hiposideremică.

Examene de laborator:

Sîngele periferic.

Eritrograma. Anemia hipocromă este realizată de *scăderea neproporţională a numărului de hematii şi a cantităţii de hemoglobină.* Sinteza scăzută de hemoglobină datorită reducerii cantităţii de fier va determina o încărcare redusă absolută şi procentuală cu pigment pe hematie, *micşorînd* astfel *valoarea globulară.* În cazurile grave, hemoglobina poate scădea la valori sub 4 g/100 ml sînge.

Eritrocitele prezintă modificări de formă — *poikilocitoză* —, scăderi ale diametrului — *microcitoză* —, cu deviere netă a curbei Price-Jones la stînga, anizocitoză, scădere a volumului eritrocitar (fig. 4-2). Micro-

citoza, scăderea concentrației hemoglobinei pe hematie și respectiv hipocromia sînt semnele de laborator esențiale pentru diagnosticul acestei anemii (Williams, 1972). Uneori, este posibilă și prezența eritrocitelor „în țintă" (Frenkel, 1976). Reticulocitoza este în general în limite normale, scăzînd însă în fazele avansate ale anemiei. Citeodată se semnalează prezența eritroblaștilor în periferie, a cărei semnificație este greu de explicat, deoarece uneori indică un prognostic grav, iar alteori însoțește o anemie hiposideremică pe cale de vindecare.

În anemiile de lungă durată, modificările eritrogramei se însoțesc de o granulocitopenie moderată, cu hipersegmentare nucleară (Herbert, 1970) sau de o eozinofilie — revelatoare pentru infestarea cu paraziți intestinali (Hawkins, 1976) — iar uneori și de o importantă creștere (de 3-4 ori) a numărului de trombocite (Brown, 1975), care revine la normal după terapia marțială.

Examenele biochimice relevă :

— *Scăderea valorilor fierului plasmatic* uneori sub 20 μg%, însoțită de *scăderea indicelui de saturare a transferinei* pînă la 7%, caracteristică anemiilor hiposideremice.

— *Scăderea concentrației mioglobinei și citocromului c,* mai ales în mușchii scheletali și mucoasa intestinală, uneori și scăderea catalazei (Dallman, 1974). Refacerea acestor hemenzime, după tratament, are loc înaintea creșterii hemoglobinei. Au mai fost descrise numeroase *alte anomalii metabolice eritrocitare :* creșterea susceptibilității la inhibitorii sulfhidrici (Card, 1971), creșterea susceptibilității la hemoliză prin peroxid de hidrogen (MacDougall, 1972) (tabelul 4-III). Cu titlu informativ, amintim cercetările care nu exclud posibilitatea scăderii activității MAO (flavoproteină ce se pare că ar conține fier) în creier, cu creșterea secundară a norepinefrinei, dopaminei și serotoninei (Symes, 1971).

Tabelul 4—III

ANOMALIILE METABOLICE ERITROCITARE ÎN ANEMIA HIPOCROMĂ HIPOSIDEREMICĂ (DUPĂ DALLMAN, 1974)

ATP	scăzut sau normal
Stabilizatori ATP	scăzuți
Enzime glicolitice	crescute sau normale
Transaminaze	crescute
Consum de glucoză	crescut
Producția de lactat	crescută
Autohemoliza	crescută
K^+	crescut
Na^+	normal
H_2O	crescut
Plasticitatea	diminuată

— *Creșterea protoporfirinei libere eritrocitare* la peste 40 μg/100 ml hematii, înaintea scăderii concentrației de hemoglobină (Langer, 1972). Se mai semnalează creșterea activității ALA—sintetazei în anemia prin șoc hemoragic indusă de creșterea secreției de corticosteroizi (Sardesai,

Scanned with OKEN Scanner

1972), scăderea coproporfirinei urinare și creșterea porfirinei dicarboxilice în anemiile hiposideremice secundare sîngerărilor gastrointestinale (Strand, 1972). Uneori, s-a semnalat prezența anticorpilor anti-celule parietale gastrice în deficitul de fier cu achilie histaminorefractară.

Fig. 4—3. — Figuri mielinice în eritrocitele fagocitate de o celulă reticulară (după Bessis, 1972).

— *Bilirubinemia* descrește paralel cu scăderea numărului de hematii, deoarece durata de viață și ritmul de distrugere eritrocitare sînt normale.

— *Hipoproteinemia* este mai pronunțată în anemiile hiposideremice, la care carența alimentară în proteine este evidentă.

Măduva hematogenă prezintă semne de eritropoieză ineficientă, caracterizată prin hiperplazie eritroidă cu insule de normoblaști mici bazofili și policromatofili, cu nuclei picnotici — indiciu al unei regenerări crescute, dar calitativ insuficiente (Robinson, 1971). Tulburările de maturație eritroblastică se datoresc unei sinteze defectuoase de hemoglobină, produsă de carența de fier și proteine. Maturația exagerată este pusă în evidență prin asincronismul citonuclear. La tehnica de punere în evidență a fierului intraeritroblastic se constată scăderea sau chiar absența sideroblaștilor. Electronomicroscopia medulară arată o rofeocitoză foarte intensă, dar fără prezența feritinei sau a miceliilor feruginoase nici în celula reticulară, nici în eritroblaști. Se mai văd numeroase figuri mielinice în hematiile fagocitate (fig. 4-3). Precursorii granulocitari — metamielocitele — sînt uneori cu diametrul mai mare, hipersegmentați sau polimorfi (Jacobs, 1974).

Scanned with OKEN Scanner

Într-o hemoragie acută, micșorîndu-se doar volemia, metodele hematologice uzuale de cercetare arată valori relativ normale în primele ore. Abia după cîteva ore, după ce volumul sanguin s-a restabilit — în cazul opririi hemoragiei — se descoperă o scădere a conținutului în hemoglobină, a numărului de eritrocite și a sideremiei. Nivelul plasmatic al fierului va fi cu atît mai scăzut, cu cît regenerarea medulară este mai redusă, atingînd un nivel minim la cîteva săptămîni de la hemoragia severă.

În hemoragiile cronice (de exemplu, ulcerul gastroduodenal, polipi intestinali, hernie hiatală), semnele hematologice de anemie hiposideremică apar numai dacă pierderile zilnice de sînge depășesc 10—15 ml. Dacă pierderile sînt mai reduse, există toate semnele unei regenerări sanguine crescute, adică scăderea sideremiei și apariția unor insule regenerative în măduvă, iar determinarea diametrelor eritrocitare arată existența unei microcitoze.

Alte examene de laborator. Deoarece anemiile hiposideremice simptomatice necesită obligatoriu depistarea cauzei sîngerării, *endoscopia gastrointestinală* începe să se impună ca un examen curent (Berry, 1974). Telangiectazia hemoragică ereditară, hemoragiile gastrointestinale după aspirină, carcinomul gastric, tumorile benigne — cauze ale anemiilor prin sîngerări cronice — nu pot fi deseori depistate fără endoscopie. Cercetarea prealabilă a *hemoragiilor oculte prezente* arată în proporție de 60% că materiile fecale conțin peste 20 ml sînge (Jacobs, 1974).

Eritrokinetica și ferokinetica indică o reducere a duratei de viață eritrocitară la jumătate sau mai puțin (MacDougall, 1970), de obicei proporțională cu anomaliile morfologice eritrocitare prezente (Diez—Ewald, 1968), precum și alte modificări detaliate în tabelul 4-IV. Testarea radioactivității fecale după administrarea intravenoasă de hematii marcate este o probă mai fidelă, care poate depista sîngerări de peste 3 ml/zi.

Tabelul 4—IV

DETERMINĂRILE ERITROKINETICE ȘI FEROKINETICE ÎN ANEMIA HIPOCROMĂ HIPOSIDEREMICĂ (DUPĂ WINTROBE, 1975)

Măsurătorile	Normal	Anemie hiposideremică
Durata de viață eritrocitară (în zile)	117	73
Metoda Ashby	117,5	78—54
Metoda $DF^{32}P$	105	21
Fierul plasmatic (μg%)	86	20
Clearance-ul fierului ($T^1/_2$ în minute)	0,7	0,8
Transportul fierului plasmatic (mg/zi/100 ml)	80	93
Utilizarea fierului eritrocitar	0,56	0,74
Turnoverul fierului eritrocitar (mg/zi/100 ml)		

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece uneori anemia hiposideremică poate fi consecința sîngerărilor produse de prezența viermilor intestinali, se impune și *examenul coproparazitologic*.

Examenul *radiologic* prin tranzit baritat devine obligatoriu în depistarea cauzelor digestive ale sîngerărilor cronice.

4.1.2.2. ANEMIA DE SARCINĂ

Este o formă de anemie hipocromă hiposideremică strîns legată de transferul de hemoglobină, respectiv de fier, în favoarea fătului. Transferul maxim de fier la făt apare în ultimele trei luni ale sarcinii. Deficitul de fier al mamei, în primele șase luni de sarcină, este de obicei o continuare a unei anemii feriprive preexistente (Jacobs, 1974).

Aproape 25% dintre femeile însărcinate au o cantitate de hemoglobină sub 10 g%, mai ales în cursul iernii sau primăverii. Ca și alți autori, Heinrich (1968), studiind metabolismul fierului în timpul graviditații, găsește că o carență de fier în timpul sarcinii și post-partum este mult mai frecventă decît se pare. Există o sideropenie latentă sau prelatentă la aproape 40% dintre femeile negravide. Această proporție crește la 96% în primele șase luni de sarcină și chiar la 100%, la sfîrșitul ei.

În aprecierea gradului de anemie de sarcină, trebuie totuși ținut seama de faptul că volumul plasmatic crescut — în ultimul trimestru de sarcină cu 25% mai mult decît în primul trimestru — determină o importantă hemodiluție, însoțită de o creștere diminuată a cantității de hemoglobină. Hipocromia rezultată — „pseudoanemia hipocromă fiziologică de sarcină" — dispare imediat după naștere.

Anemia de sarcină apare ca o consecință a consumului de fier matern de către făt — care practic ar trebui compensat printr-o alimentație rațională —, dar și a creșterii acestui consum în caz de sîngerare, infecții sau a reducerii aportului în carențe alimentare sau tulburări de absorbție intestinală. Anemia se poate accentua ulterior prin pierderile de sînge în timpul delivrării și prin lactație (tabelul 4-V).

Semnele clinice și de *laborator* ale acestei anemii sînt asemănătoare anemiei hiposideremice simptomatice. Ele nu apar decît la un număr mic de gravide cu carență marțială latentă și cu un nivel de hemoglobină superior față de 12,5 g%. În general părul și unghiile mai friabile, scăderea poftei de mîncare, oboseala constantă, subfebrilitatea și dificultățile de deglutiție sînt principalele simptome. La 10—20% dintre femeile gravide, o sideropenie latentă netratată poate conduce la o anemie microcitară manifestă. Terapia profilactică cu fier în timpul graviditații a început să devină practică obișnuită. Pierderile de fier din timpul sarcinii justifică o dietă alimentară cu 10 mg fier/zi, dar justifică mai puțin prescrierea de fier medicinal, cu scopul de a preveni apariția anemiei de sarcină. Întrebarea dacă tratamentul marțial profilactic în timpul graviditații este indicat sau nu este veche și fără un răspuns precis.

Tratamentul trebuie deci riguros individualizat, orice terapie marțială de lungă durată provocînd mai tîrziu o serie de tulburări datorite supraîncărcărilor cu fier. Experimental, am constatat că șobolancele gravide, hrănite cu alimentație normală sau carențată în proteine și cu

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4—V

BALANȚA FIERULUI ÎN TIMPUL SARCINII
(DUPĂ COMITETUL DE STUDIU AL DEFICITULUI DE FIER, AMA 1968)

Condiții	Cantitatea de fier (în mg)	
	Valori medii	Valori-limită
Transfer spre făt	270	200 — 370
Pierderi în placentă și cordonul ombilical	90	30 — 170
Pierdere de sînge la naștere	150	90 — 210
Pierdere normală de fier în timpul sarcinii	170	150 — 200
Dezvoltarea masei de hematii	450	200 — 600
TOTAL	1 130	670 —1 650
Reintoarcerea în depozite după naștere	450	200 — 600
Pierdere netă în mg/nouă luni	680	470 —1 050
în mg/zi	2,5	1,7— 4

adaos de săruri feroase, nu reţin fierul, ci îl transmit fătului. Depunerea fierului în organele fătului se face atît de rapid, încît apar mari depozite de fier neheminic sub formă de feritină și hemosiderină, mai ales în celulele Kupffer și hepatocite (Vevera, 1966).

4.1.2.3. CLOROZA

Este o formă de anemie hipocromă hiposideremică apărută la vîrsta pubertăţii, considerată ca fiind o consecinţă a carenţei de fier necesar dezvoltării corporale rapide și a pierderilor de fier menstrual, părere contestată astăzi (Rybo, 1970). Descrisă de Lange în 1554 ca *„morbo virginico"*, pictată de maeștrii olandezi și citată de Shakespeare, mult mai frecventă la începutul acestui secol, este astăzi practic inexistentă, în mare parte datorită condiţiilor mai bune de alimentaţie și de viaţă. Totuși, o scurtă perioadă de anemie hiposideremică este semnalată de curînd la adolescenţii de ambele sexe, în jurul vîrstei de 13 ani, cînd nevoile de fier cresc faţă de normal (Wiju, 1971). Este posibil ca această anemie să fie condiţionată mai degrabă de asocierea unei parazitoze intestinale.

4.1.2.4. ANEMIA HIPOCROMĂ HIPOSIDEREMICĂ ESENŢIALĂ

Cunoscută și sub denumirea de boala Hayem și Faber, are o existenţă mai mult dubioasă, decît excepţională.

A fost descrisă îndeosebi la femeile în menopauză, care prezentau simptome de carenţă de fier la nivelul unghiilor și pielii (koilonicoze, ragade ale comisurilor bucale), mucoaselor (disfagie) și sîngelui (anemie hipocromă) la care se adaugă o achilie histaminorefractară.

Scanned with OKEN Scanner

Salomonsen (1965) considera că această anemie se poate întîlni și la vîrsta copilăriei, explicînd astfel de ce nu se dezvoltă anumiți copii mici, hipotrofici și care prezintă inapetență, geofagie, tulburări intestinale. Se pare că principalele cauze ale acestei anemii sînt deficitul de acid clorhidric din sucul gastric și trecerea rapidă a alimentelor prin stomac.

4.1.2.5. EPIDEMIOLOGIA ANEMIILOR HIPOCROME HIPOSIDEREMICE

Încercările de a se găsi soluții de prevenire a deficitului de fier pe plan național sau regional, prin programe de control și tratament de masă — chiar programele elaborate de O.M.S. (1972) — sînt încă discutabile și supuse criticilor. Dealtfel și noțiunile de „deficit de fier" sau „depleție de fier" — prelatentă, latentă sau manifestă —, cu sau fără anemie, utilizate încă în Europa și S.U.A., lasă loc unor permanente confuzii (Beaton, 1974).

După datele furnizate de O.M.S. (1972), scăderile hemoglobinei sub 11 g% la copiii între 6 luni și 6 ani, sub 12 g% la copiii între 12 și 14 ani, sub 13 g% la adulții bărbați, sub 12 g% la femei și sub 11 g% la femei însărcinate îndreaptă gîndirea clinică spre prezența anemiei ; deficitul de fier fără anemie este sugerat de faptul că depozitele de fier sînt absente, iar saturarea transferinei este de 15% ; iar depleția de fier este sugerată de absența sau scăderea hemosiderinei medulare. Această clasificare, considerată de mulți autori ca arbitrară (Hegsted, 1970), este una din cauzele eșuării măsurilor epidemiologice la scară mare.

Epidemiologia anemiilor hiposideremice poate fi activă, acolo unde anumiți factori etiologici (de exemplu, parazitoza intestinală) sînt evidenți la grupe de populație.

Încercările de prevenire a anemiei hiposideremice se pot rezuma, după părerea lui Beaton (1974), la următoarele acțiuni :

a) detectarea și tratarea leziunilor ce afectează aportul de fier ;

b) programe selective pentru grupele cu posibile riscuri de carență de fier ;

c) depistarea și tratamentul anemiei ;

d) condiții social-economice în ariile geografice parazitate ;

e) modificarea obiceiurilor alimentare, cu scopul de a crește aportul de fier ;

f) supraalimentație, acolo unde este cazul ;

g) adăugarea de fier în alimentație — propunere riscantă după mulți cercetători.

4.1.2.6. TRATAMENTUL ANEMIILOR HIPOCROME HIPOSIDEREMICE

Terapia marțială. Utilizarea empirică a fierului este foarte veche, dacă dăm crezare mitologiei grecești (legenda lui Iphelus). Preparatele de fier calcinat ale medicinii tradiționale Hindu, cunoscute ca Lauha Bhasma, erau un amestec de tablă de fier calcinată și macerată pînă la o pudră fină, în ulei, zer, oțet, urină de vacă și lapte. Medicii greci prescriau fierul în tratamentul oboselii, cu speranța că pot da pacientului tăria fierului. Celsus observa că animalele care beau apă feru-

Scanned with OKEN Scanner

ginoasă aveau o splină foarte mică. Sydenham a fost probabil primul medic care a prescris un preparat farmaceutic de fier „în vin de Rin rece“ (1681). Lemery și Goeffy, în 1713, anunțau că au descoperit fier în sîngele uscat, iar peste trei decenii Menghini (1746) demonstrează că alimentele bogate în fier pot crește cantitatea de fier din sînge.

O formă de anemie, denumită cloroză, cunoscută dealtfel din 1554, este anunțată de Pierre Bland (1832) ca vindecabilă după administrarea unei mixturi de sulfat feros și carbonat de potasiu. Tot în același an, Födisch raportează că fierul din sîngele cloroticilor este foarte mult scăzut.

Pînă la sfîrșitul secolului trecut, principiile de tratament al anemiei hiposideremice nu se îndepărtau de formulările lui Sydenham sau Bland. Astăzi, dozele de fier administrate sînt mult mai mici decît înainte, iar rolul important al fierului în terapeutica modernă constă nu atît în creșterea cantitativă a eritrocitelor și hemoglobinei, cît mai ales în restabilirea rezervelor de fier (Herbert, 1975 ; Laurence, 1973). Trebuie totuși cunoscut că, din nefericire, pe lîngă preparatele anorganice de fier, au apărut în unele țări — din rațiuni pur teoretice privind absorbția fierului anorganic — o avalanșă de preparate de fier organic, ineficiente și scumpe.

Administrarea *orală* a fierului medicamentos sub formă de *săruri feroase* — sulfat, glutamat, succinat, fumarat, gluconat, lactat, citrat, peptonat, caseinat, aspartat —, la care se asociază, în caz de achilie sau hipoaciditate gastrică, limonadă clorhidrică sau acid ascorbic, este urmată de rezultate bune. Nici unul dintre aceste preparate de fier nu pare să aibă o acțiune superioară față de a altuia. Rezultatele tratamentelor orale cu fier sînt condiționate de proporția de fier absorbit și aceasta este la rîndul ei dependentă de solubilitate, de efectul variatelor aditive sau de prezentarea fizică — drajeuri sau soluție (Callender, 1974).

Doza cea mai bine tolerată este de 300 mg sare hidratată a sulfatului feros („Iron Symposium“, 1972), din care se absorb aproximativ 25%. Administrarea unei doze mai mari este lipsită de valoare terapeutică (Fairbanks, 1971). Preparatul românesc „GLUBIFER“ conține 100 mg glutamat feros (21—22 mg Fe^{2+}/drajeu). Administrarea simultană a cobaltului nu este necesară, deoarece crește și mai mult efectele secundare ale feroterapiei (Fairbanks, 1971).

În anemiile severe, durata tratamentului poate merge pînă la 6 luni. În prima lună se absorb în medie 45 mg/zi, în a 2-a și a 3-a lună cîte 25 mg/zi și ulterior între 5 și 10 mg/zi. În acest fel se asigură absorbția a aproximativ 1 350 mg în prima lună, 1 500 mg în următoarele două luni și 225 mg în fiecare din ultimele trei luni, cu un total de 3 500 mg în 6 luni (Herbert, 1975). Sărurile de fier se administrează de preferat după masă.

Efectele secundare ale terapiei marțiale *orale*. Terapia orală cu fier produce uneori constipație (10% din cazuri) sau diaree (5%), grețuri și epigastralgii (7% la o doză echivalentă de 180 mg fier feros și la 20%, cînd se administrează 400 mg fier feros/zi) (Herbert, 1975). Nu există pînă în prezent nici un preparat oral de fier — oricare i-ar fi denumirea și oricît de scump ar costa — care să nu prezinte și eventuale efecte secundare (Hawkins, 1976). Aceste efecte se reduc dacă sărurile de fier se ad-

Scanned with OKEN Scanner

ministrează imediat după masă. Administrarea fierului în timpul mesei este mai puțin indicată, deoarece alimentele reduc în mod obișnuit absorbția fierului medicinal.

Administrarea *parenterală* a fierului fiind urmată de multe accidente rămîne rezervată numai bolnavilor cu enteropatii grave sau diaree rebele, boală Crohn, gastrectomizaților cu deficit feric, pacienților cu pierderi de sînge continue și excesive, cazurilor de intoleranță la preparatele orale de fier și bolnavilor care refuză administrarea orală — unii copii psihopați, bătrînii (Fairbanks, 1971).

Preparate românești :

— *Fierul polimaltozat* — similar Ferrum-ului Haussman — se prezintă sub formă de fiole de 2 ml, conținînd 100 mg Fe^{3+} sub formă de hidroxid feric polimaltozat în soluție 5%, cu administrare strict intramusculară.

— *Fierul zaharat* (dextran), în fiole de 5 ml, conține 100 mg Fe^{3+} sub formă de zaharat feric, în soluție 5%, cu administrare intravenoasă.

Doza totală pentru corectarea anemiei se calculează din formula următoare :

$$\text{greutatea corporală în kg} \times \text{deficitul procentual de hemoglobină} \times \frac{0{,}66}{50}$$

Valoarea obținută se împarte la 2, stabilindu-se astfel numărul total de fiole de fier polimaltozat necesare. Se injectează cîte o fiolă la două zile sau două fiole săptămînal, pînă la atingerea dozei totale calculate. Fierul zaharat se injectează lent în doze progresive : ½ fiolă în prima zi, o fiolă a doua zi, 2 fiole a treia zi, ulterior cîte 2 fiole de două ori pe săptămînă, pînă la realizarea concentrației necesare de hemoglobină („Produse farmaceutice folosite în practica medicală", 1976).

O altă formulă propusă de Witts (1969) pentru calcularea dozei de fier necesară corectării este următoarea :

(15 — Hb% a pacientului) × greutatea corporală în kg × 3 = mg fier dextran ce urmează a fi injectat.

În principiu, 43 mg fier măresc conținutul de hemoglobină cu 1%, iar 275 mg fier, cu 1 g%.

Fierul se mai poate administra și în doză totală — 100 mg fier-dextran la fiecare 0,7 g deficit de hemoglobină, în soluție salină normală, în perfuzie intravenoasă. Această modalitate, descrisă pentru prima dată de Basu (1963) și utilizată mai mult de obstetricieni, este simplă, dar comportă un risc mai mare, antrenînd în proporție de 0,5% reacții alergice anafilactoide (Hawkins, 1976). În aceste situații se întrerupe perfuzia și se administrează corticosteroizi intravenos și antihistaminice (Laurence, 1973).

Reacțiile adverse semnalate în cursul terapiei *parenterale* sînt febra, formarea de noduli dureroși la locul injectării, dureri articulare, grețuri, vărsături, reacții alergice severe (șoc anafilactic — 1 caz letal la 4 milioane doze) (Herbert, 1975), mult mai frecvente la femeile gravide, flebite după administrarea intravenoasă de fier-dextran, exacerbarea infecțiilor urinare (Callender, 1974). Este posibil și un efect carcinogenetic al preparatelor de fier injectabil cu greutate moleculară mare (Laurence, 1973).

Tratamentul cu fier trebuie continuat sub controlul, repetat la 4—5 zile, al numărului de hematii, concentrației fierului seric, valorii globulare, hematocritului, reticulocitozei. În principiu, se consideră că tratamentul marțial este urmat de un rezultat bun, dacă procentul de hemo-

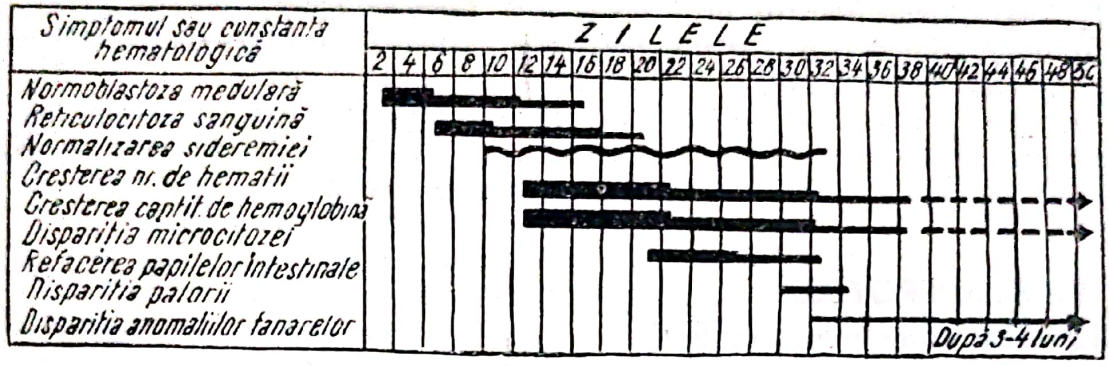


Fig. 4—4. — Revenirea la normal a unor simptome clinice și constante hematologice în cursul terapiei marțiale a anemiei hipocrome hiposideremice.

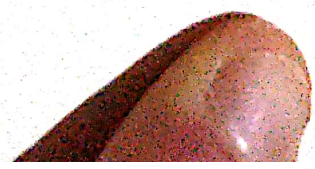
globină crește zilnic cu 1% sau 0,1—0,2 g/100 ml sau cu 8% pe săptămînă. Dacă nu se obține un asemenea rezultat, trebuie cercetate persistența unei sîngerări, insuficiența cantitativă a fierului administrat sau refuzul bolnavului de a lua medicația, lipsa utilizării fierului datorită tulburărilor digestive sau aclorhidriei, prezența unei infecții cronice sau a unui proces metabolic sau inflamator, a unui deficit de acid folic sau vitamină B_{12} sau, poate, un diagnostic eronat.

Revenirea la aspectele clinic și hematologic normale apare destul de tîrziu, în medie 5—6 săptămîni (fig. 4-4). Criza reticulocitară apare după 5—10 zile de tratament (Herbert, 1975). Microcitoza dispare după 20 de zile, iar paloarea, după cel puțin o lună. Refacerea papilelor intestinale are loc progresiv după 30 de zile, iar anomaliile fanerelor durează încă 3—4 luni, uneori și mai mult. Reveniri mai rapide la valorile normale se semnalează numai pentru catalaza eritrocitară (7 zile) și activitatea citocromoxidazei bucale și intestinale (1—3 zile) (Jacobs, 1969 ; MacDougall, 1972). Uneori, după terapia cu fier se obține și o creștere ponderală (Burman, 1972).

Creșterea numărului de hematii începe rapid, din săptămînile a 2-a și a 3-a, după care urmează o urcare lentă în săptămînile următoare, chiar pînă la aspectul unei poliglobulii tranzitorii. Procentul de hemoglobină atinge valoarea normală după 8 săptămîni de la începerea tratamentului (Jacobs, 1974). Urmărirea diametrului mediu al hematiilor și a curbei Price-Jones arată scăderea procentajului microcitelor și tendința de revenire la normal a curbei diametrelor eritrocitare, după 3 săptămîni de tratament.

În măduva osoasă, din ziua a 2-a de tratament începe înlocuirea microeritroblastozei printr-o normoeritroblastoză volumetrică.

În timpul tratamentului cu fier, sideremia înregistrează variații capricioase, iar saturarea cu fier a transferinei scade, pentru a reveni la normal spre sfîrșitul tratamentului (vezi fig. 4-4).



Recăderile după tratamentul marţial sînt posibile la o treime din cazurile tratate la femei şi la un sfert din ele la bărbaţi (Brown, 1975).

Transfuzia de sînge este indicată numai în anemiile cu o scădere importantă a numărului de hematii sau a cantităţii de hemoglobină (sub 2 milioane de hematii sau sub 6 g% hemoglobină). Pentru anemiile medii, tratamentul oral cu săruri feroase este mai comod şi mai puţin nociv decît transfuziile, care pot antrena autoimunizări sau accidente posttransfuzionale.

Aportul alimentar în anemia hipocromă hiposideremică are în vedere alimentele bogate în fier (vezi tabelul 1-I), la care se poate adăuga, cu efecte reduse, apa minerală feruginoasă.

4.2. HIPERSIDEROZELE
(boli prin supraîncărcare cu fier)

Acumularea excesivă de fier în diferite ţesuturi favorizează apariţia unui sindrom anatomoclinic, grupînd în fond afecţiuni foarte disparate, dar avînd comun acelaşi stigmat.

Supraîncărcarea cu fier a ţesuturilor depinde de :

— tulburarea enzimatică congenitală sau cîştigată a metabolismului fierului ;

— un aport exogen excesiv de fier alimentar sau terapeutic ;

— o eliberare endogenă excesivă de fier, prin distrucţie globulară (Paraf, 1977).

Clasificarea bolilor prin supraîncărcare cu fier. Duncan, (1965) era de părere că ar fi mai aproape de realitatea clinică denumirea de boală de depozitare a fierului, urmată de precizările etiologice şi prezentarea eventuală a complicaţiilor, de exemplu : boală de depozitare a fierului primară, cu ciroză hepatică şi diabet, sau boală de depozitare a fierului secundară, cu anemie hemolitică şi ciroză.

Clasificarea etiologică propusă de Duncan adună majoritatea afecţiunilor primare sau secundare, care au ca factor comun prezenţa unor depozite excesive de fier, localizate sau generalizate, însoţite sau nu de alterări funcţionale.

Această clasificare, deşi mai apropiată de realitate decît celelalte propuse pînă în prezent, este criticabilă totuşi prin : încercarea de a unifica sub raport patogenic diferitele forme de hemosideroză focală (de exemplu : hemosideroza pulmonară şi sindromul de derivaţie porto-cavă, prima putînd fi încadrată în grupa hemocromatozelor familiale, iar a doua reprezentînd o formă de hemosideroză secundară) ; neîncadrarea în această clasificare a formei de hemosideroză pulmonară cu glomerulonefrită segmentară (sindromul Goodpasture) ; diferenţierea a două tipuri de anemii — sideroblastică şi prin carenţă de piridoxină — cu patogenie comună.

Considerînd că valoarea grupării acestor afecţiuni în primitive şi secundare este relativă (vezi pag. 145), dat fiind formele de tranziţie des întîlnite în ultima vreme, credem că este mai apropiată de realitate o

Scanned with OKEN Scanner

clasificare ce ar ține seama de distribuția viscerală generalizată sau localizată a stocărilor excesive de fier :

1. Boli prin absorbție brutală de fier
   Intoxicația acută cu fier
2. Boli prin utilizare defectuoasă a fierului :
   Anemia sideroblastică
3. Boli prin depozitări excesive focale de fier
   Hemosideroza pulmonară esențială
   Hemosideroza pulmonară a mitralilor
   Sideroza pulmonară profesională
   Hemosideroza pulmonară cu glomerulonefrită segmentară (sindromul Goodpasture)
4. Boli prin depuneri excesive generalizate de fier
   Hemocromatoza primară (familială, idiopatică)
   Hemosiderozele secundare
   — după administrarea excesivă și prelungită de fier
   — hemocromatoza Bantu
   — hemocromatoza posttransfuzională
   — după derivație porto-cavă
   — în cursul hemopatiilor
   Boala Kashin—Beck
   Sindromul Shahidi—Nathan—Diamond
   Atransferinemia congenitală

Din cadrul larg al bolilor prin supraîncărcare cu fier, se vor descrie pe larg cele mai semnificative : intoxicația acută cu fier, anemia sideroblastică, hemosideroza pulmonară esențială, hemosideroza pulmonară a mitralilor, sindromul Goodpasture, hemocromatoza primară, o parte din hemosiderozele secundare și, rezumativ, afecțiunile rar întîlnite, ca boala Kashin—Beck, sindromul Shahidi—Nathan—Diamond sau atransferinemia congenitală.

4.2.1. INTOXICAȚIA ACUTĂ CU FIER

Este de obicei accidentală la copii, apărînd după ingestia a peste 3 g sulfat, glutamat sau fumarat feros, ce determină apariția vărsăturilor, gastroenteritei hemoragice, cianozei și a unui grup de simptome polimorfe cu evoluție rapidă spre moarte. În S.U.A., fierul este considerat „a 6-a otravă din casă" ; cel puțin un copil moare lunar prin ingestie accidentală de săruri feroase (Herbert, 1975).

Moartea apare într-un procent de aproximativ 45 din intoxicații, dacă nu se aplică tratamentul cu Desferal, și de 1% în cazurile tratate (Westlin, 1971).

Studiul lui Westlin, făcut pe 474 de pacienți care au primit Desferal, dintre care 469 erau copii sub 8 ani (cu 5 decedați), arată că cele mai multe decese au apărut la copiii ce consumaseră și alte medicamente pe lîngă fier.

Desferal-ul are o mare afinitate pentru fierul feric, complexul format fiind hidrosolubil și astfel eliminat prin rinichi. Dealtfel în absența unor simptoame care să sugereze severitatea intoxicației cu fier,

examinarea urinii este importantă. Eliminarea unei urini roşiatice, asociată unei concentraţii serice a fierului de 500 $\mu g\%$, după o doză intramusculară de desferioxamină, indică o intoxicaţie severă cu fier (Callender, 1974). În aceste condiţii se continuă administrarea Desferal-ului în perfuzii intravenoase, pînă la decolorarea urinii sau pînă la o concentraţie ferică a serului de 200 $\mu g\%$ (Waxman, 1969).

Desferal-ul mai poate fi utilizat în instilaţie printr-o sondă nazogastrică, în doză de 3 g dizolvate în 50—100 ml apă distilată, după ce în prealabil s-a făcut o spălătură gastrică. În acelaşi timp se administrează 1—2 g Desferal în injecţii intramusculare, repetate din 6 în 6 ore, pînă la descreşterea bruscă a sideremiei.

În lipsa Desferal-ului se poate utiliza EDTA, în doză de 80 mg/kilocorp/24 de ore.

4.2.2. ANEMIILE SIDEROBLASTICE

[*Sinonime:* anemie acrestică (Heilmeyer, 1959); anemie refractară cu măduvă hiperplazică (Vilter, 1960); anemie prin supraîncărcare cu fier (Byrd, 1961)].

Individualizate de aproape două decenii, datorită aplicării curente a tehnicii Perls în frotiurile medulare, anemiile sideroblastice sînt caracterizate printr-o tulburare a încorporării fierului în molecula de hemoglobină. Din punct de vedere patogenic, au o oarecare asemănare cu porfiriile hepatice (Smith, 1972).

Ele fac parte dintr-un grup mai mare de anemii, denumite *anemii refractare*. Termenul de anemie refractară se aplică astăzi tuturor cazurilor de anemie care nu au o legătură directă cu bolile de sistem şi care nu răspund terapiei curente cunoscute (Barry, 1974). În acest grup sînt cuprinse *anemiile sideroblastice refractare,* caracterizate prin hipocelularitate periferică, dar cu hiperplazie medulară paradoxală a seriei eritroblastice, însoţită de diminuarea sintezei de hemoglobină şi acumularea anormală de fier neheminic în sistemul reticuloendotelial, eritroblaşti şi reticulocite (Hines, 1970); la microscopul electronic fierul neheminic este localizat între crestele mitocondriilor perinucleare şi ca agregate de feritină în eritroblast (Brain, 1975).

Aceste anemii evoluează adesea spre hemosideroză sau hemocromatoză, favorizată de terapia marţială sau de transfuzii.

În grupul anemiilor refractare sînt înglobate şi alte tablouri patologice de etiologie cunoscută, ca anemia saturnină, anemia hipersideremică după administrarea de tuberculostatice, anemia cu răspuns la piridoxină etc.; aceleaşi caracteristici le prezintă şi anemia pernicioasă şi eritromieloza (Byrd, 1961; Bessis, 1963; Wintrobe, 1975). Aceste anemii au un caracter comun: cu toate că fierul se găseşte în cantităţi apreciabile, el nu poate fi încorporat în molecula de hemoglobină.

Anemiile de cauze cunoscute, ca cele din infecţii, saturnism, talasemie, intoxicaţiile cu oxid de carbon sau fluorură de sodiu, carenţa de piridoxină, din cursul tratamentului prelungit cu izoniazidă, cicloserină sau pirazinamidă, din neoplasme sau stările preleucemice, au fost denumite *anemii sideroblastice secundare,* în timp ce termenul de *anemie sideroblastică esenţială* a fost rezervat celorlalte anemii de cauză necu-

Scanned with OKEN Scanner

noscută. Ultimul grup include o formă *ereditară* (anemia hipocromă sideroblastică ereditară) și o formă *cîștigată* (vezi tabelul 4-VI).

Această clasificare trebuie totuși considerată doar ca o tentativă, atît timp cît patogenia este necunoscută în multe cazuri (Rothstein, 1969).

Tabelul 4—VI

CLASIFICAREA ANEMIILOR SIDEROBLASTICE
(DUPĂ MOORE, 1974 ; BRAIN, 1975)

1. *Primare* (esențiale)

Congenitale (ereditare)

Sinonime : — anemie ereditară legată de sex cu hipersideremie
— anemie hipocromă familială
— anemie hipocromă sideroacrestică ereditară
— anemie sideroblastică ereditară

Cîștigate

Sinonime : — anemie refractară cronică cu sideroblaști
— anemie refractară normoblastică
— anemie normoblastică (sideroblastică) refractară
— anemie refractară cu măduvă hiperplazică

2. *Secundare :*

Anemia asociată saturnismului
Anemia după terapia tuberculostatică (izoniazidă, cicloserină, pirazinamidă)
Anemia sideroblastică asociată cu carcinom, artrite reumatoide, sindrom mieloproliferativ, poliarterită nodoasă, mielom multiplu, anemie hemolitică ereditară sau cîștigată, leucemie, anemie pernicioasă, alcoolism cronic

3. *Anemia sideroblastică cu răspuns la piridoxină*

4.2.2.1. ANEMIILE SIDEROBLASTICE PRIMARE

Anemia hiprocromă hipersideremică de origine genetică (congenitală, ereditară) este descrisă pentru prima dată în 1945 de Cooley, sub denumirea de pseudotalasemie (talasemie, hipocromie, hipersideremie) și este cunoscută în ultimul timp și sub numele dat de Heilmeyer, de anemie sideroacrestică ereditară. Este rar întîlnită și pare a fi transmisă ca un defect autozomal recesiv al diferitelor etape ale sintezei hemului.

Anemia hipocromă hipersideremică cîștigată, adesea macrocitară, a fost descrisă de Björkman (1963) ca anemie sideroblastică refractară, de Heilmeyer (1959) ca anemie sideroacrestică cîștigată și de Dacie, ca anemie normoblastică refractară. Comparată cu anemiile piridoxinosensibile, cu sindromul Di Guglielmo sau cu insuficiențele medulare, creează deseori dificultăți de diagnostic (Wintrobe, 1975).

Caracterele comune ale formelor ereditare și cîștigate sînt acumulările de fier nehemoglobinic în eritroblaști, cu

formarea de *sideroblaşti „în inel"* care conţin granulaţii mari de hemosiderină dispuse ca o coroană în jurul nucleului sau al unei părţi din nucleu *(„ringed sideroblasts")* (vezi fig. 2-36 şi 2-37). Fierul neheminic poate apărea în mitocondrii, provocînd alterarea lor şi avînd repercusiuni atît asupra transferului fierului extracelular în celulă, cît şi asupra sintezei globinei şi a hemului. Prezenţa fierului în mitocondrii provoacă, pe lîngă alterările mitocondriale, şi alterări morfologice ale eritroblaştilor : citoplasmă albastră sau abundent vacuolizată.

Factorul cauzal comun al acestor acumulări de fier intraeritroblastic fiind considerat sinteza defectuoasă a hemului l-a îndreptăţit poate pe Dameshek (1965) să considere că termenul de „anemii dishemopoietice" ar fi mai adecvat, decît termenul de „anemii sideroacrestice" sau cel de „anemii sideroblastice", termeni propuşi la Simpozionul Societăţii britanice de hematologie din anul 1964.

În sîngele periferic, se găsesc un număr de reticulocite cu granule de fier denumite *siderocite,* proporţional mai reduse decît sideroblaştii.

Forma *ereditară* este caracterizată printr-o *hipocromie accentuată* (vezi fig. 4-5), fiind identică cu formele descrise de alţi autori ca „anemie ereditară prin supraîncărcare cu fier". În forma *cîştigată, hipocromia interesează numai o parte* din eritrocite sau eritroblaşti. În toate aceste anemii utilizarea fierului se face defectuos, iar tratamentele obişnuite nu conduc la remisiuni clinice sau hematologice. Încărcarea cu granulaţii de fier apare în peste 50% din totalul elementelor nucleare din seria roşie medulară (fig. 4-6). Coloraţia frotiurilor medulare cu metoda Bright şi PAS *(periodic acid-Schiff),* metoda Hayhoe (1960) sau Pearse (1960) pun în evidenţă prezenţa granulaţiilor PAS-pozitive.

Tabloul clinic şi hematologic al anemiei sideroblastice ereditare este de multe ori greu de diferenţiat de al altor anemii hipocrome hipersideremice (de exemplu, anemia din saturnism sau după tratamentul cu tuberculostatice). Chiar apariţia sideroblaştilor „în inel", asociaţi semnelor de hemosideroză, nu este specifică anemiei hipocrome sideroblastice ereditare, deoarece aspecte similare se întîlnesc şi în *thalassemia major* şi hemoglobinopatii (fig. 4-5), cu deosebire în formele heterozigote ale alfa- sau beta-talasemiei, sau ale anemiei prin hemoglobina H (Helleman, 1964).

Anemia hipocromă sideroblastică ereditară apare aproape în exclusivitate la bărbaţii tineri. La o parte dintre bolnavi s-a putut stabili că transmiterea bolii se face prin cromozomul X, de către femei care nu par să prezinte însă nici un fel de anomalii eritrocitare. Rusescu (1964) descrie anemia sideroblastică şi la copii, iar Nicolau şi Goldiş (1964) consideră că acest tip de anemie, avînd un determinism genetic, este posibil să se întîlnească şi la copiii mici şi sugari.

Clinic, se manifestă printr-o hepatosplenomegalie moderată, cu funcţia hepatică păstrată. Uneori, apar pigmentări cutanate, sau tulburări de ritm cardiac.

Tabloul hematologic este dominat de scăderea severă a hemoglobinei (uneori sub 6,5 g%), hipocromie pronunţată şi microcitoză, anizocitoză,

Scanned with OKEN Scanner

poikilocitoză, de prezența hematiilor „în țintă" și de disformismul eritrocitar.

La bolnavii cu anemie sideroblastică ereditară, s-a semnalat creșterea coproporfirinelor eritrocitare, probabil prin blocarea sintezei hemului (Verloop, 1965 ; Heilmeyer, 1966 ; Lee, 1971). Datorită sintezei defectuoase a hemului, fierul se acumulează în eritroblaști *(sideroblaști),* reticulocite

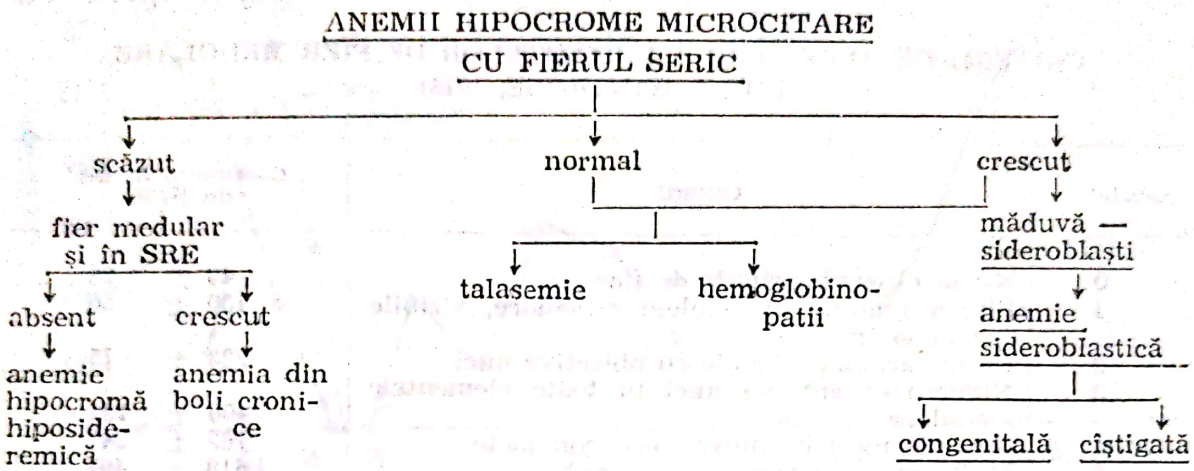


Fig. 4—5 — Criterii de diagnostic diferențial în anemiile hipocrome microcitare (după Wintrobe, 1975).

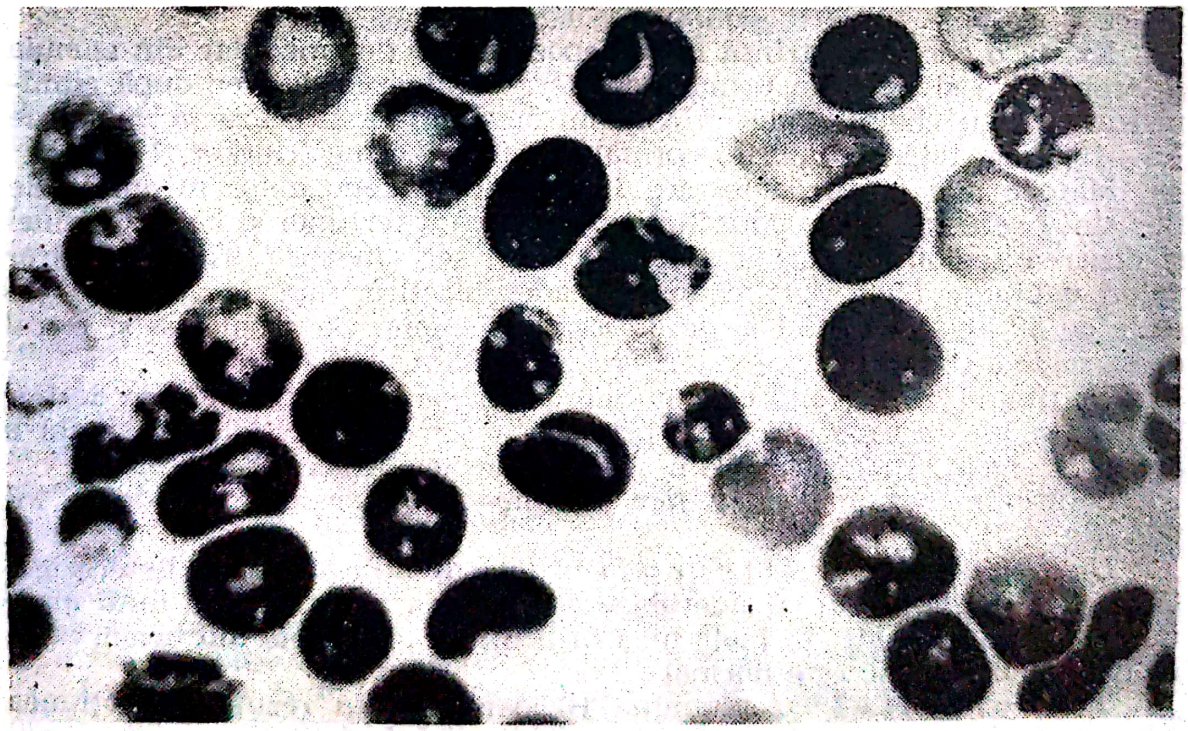


Fig. 4—6. — Anemie hipocromă sideroblastică cîștigată : amestec de hematii normale puțin hemoglobinizate, microcite, poikilocite ; prezența unor mari grămezi transparente în banda Soret, corespondente ale mucopolizaharidelor, corpilor Jolly și siderozomilor (după Bessis, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

(siderocite), și măduva osoasă *(hemosideroză medulară)*. În măduvă, cantitatea de fier poate depăși 4 000 μg/g. O evaluare aproximativă a fierului medular se poate face după aspectul histologic al aspiratelor medulare (tabelul 4-VII). În anemia sideroblastică, încărcarea medulară cu fier este de gradul 5—6.

Tabelul 4—VII

CRITERII DE APRECIERE A DEPOZITELOR DE FIER MEDULARE (DUPĂ WINTROBE, 1975)

Gradul	Criterii	Conținutul în fier (în μg/g)
0	Nu se observă granule de fier	43 ± 23
1	Cîteva granule în celulele reticulare, vizibile numai la imersie	130 ± 50
2	Cîteva granule vizibile cu obiective mici	223 ± 75
3	Numeroase granule mici în toate elementele medulare	406 ± 131
4	Granule mari în cîteva mase compacte	762 ± 247
5	Multe mase compacte de granule	1 618 ± 464
6	Foarte mari depozite, acoperind detaliile medulare	3 681 ± 1 400

Există o corelație strînsă între depozitele de fier medular din anemia sideroblastică și excreția urinară de fier. Eliminarea de fier după administrarea unui chelator (desferoxamină 500 mg) se situează la valori de 7,5—15,5 mg, față de valorile normale de 0,1—3,6 mg (Harker, 1968).

Metode mai noi de detectare și estimare a depozitelor medulare de fier sînt : cercetarea susceptibiltății magnetice a feritinei și hemosiderinei și dozarea radioimunologică a feritinei din ser (Jacobs, 1974), ale căror valori depășesc 1 000 μg/l în anemia sideroblastică, față de valorile normale de 69 μg/l la bărbat și de 35 μg/l la femeie. De asemenea și testul de excreție a cobaltului are valori crescute (Wintrobe, 1975).

Cu timpul se dezvoltă o *hemosideroză generalizată*, cu stocare de fier în ficat și alte organe, probabil printr-o absorbție intestinală crescută a acestui element. Uneori, apare o asociere de hemosideroză și scorbut.

Saturarea transferinei cu fier este invariabil *crescută* și adesea totală (fig. 4-7).

Diagnosticul diferențial față de alfa-talasemia heterozigotă este ajutat de faptul că sideroblastoza medulară și prezența unui mare număr de sideroblaști „în inel" nu sînt întîlnite în aceasta din urmă, unde indexul sideroblastic este normal.

Tratamentul cu vitamina B_6 pare să dea rezultate. Acțiunea acesteia s-ar explica prin creșterea piridoxal-5-fosfatului, coenzimă necesară unui prim stadiu în sinteza hemului. În cazul unui răspuns nefavorabil la piridoxină, se poate încerca administrarea de L-triptofan (Horrigan, 1971). Dacă sînt prezente aspecte megaloblastice, se adaugă acid

folic. S-au mai încercat tratamente cu ficat crud (Horrigan, 1971) sau hormoni androgeni (Gardner, 1962).

O parte dintre bolnavi răspund bine la tratamentul cu piridoxină, prin remisiuni aproape complete pentru cîţiva ani. Alţii, cu răspuns ine-

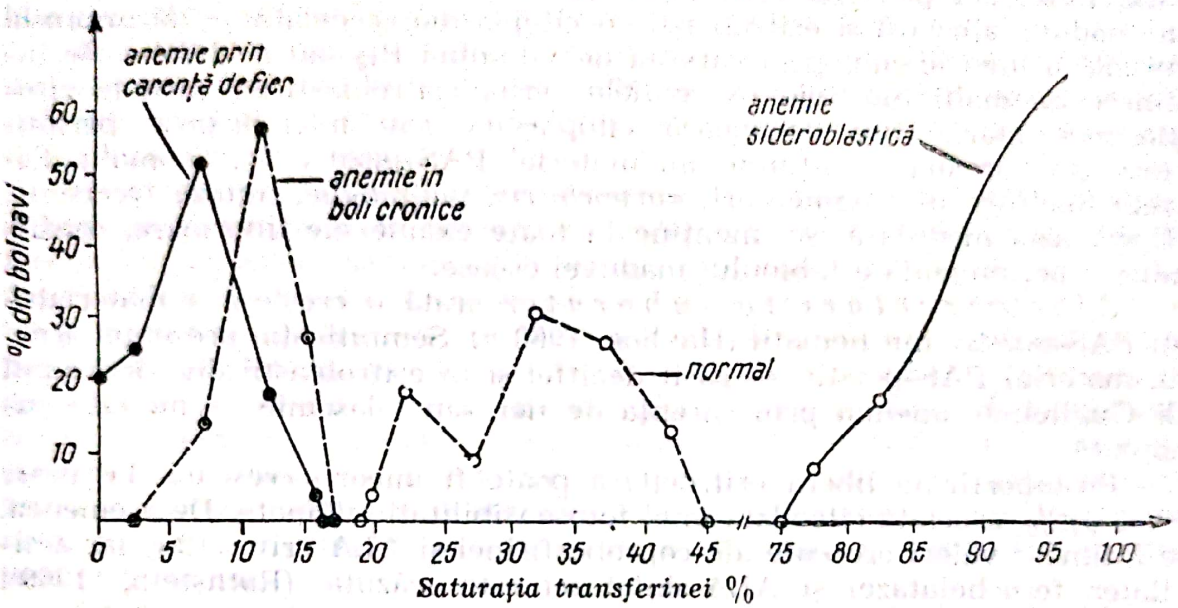


Fig. 4—7. — Saturarea cu fier a transferinei în anemia sideroblastică, în comparaţie cu valorile normale şi cele înregistrate în cursul anemiilor hipocrome hiposideremice (după Wintrobe, 1975).

ficient, mor prin insuficienţă hepatică, aplazie medulară sau infecţii intercurente.

Tabloul clinic al anemiei sideroblastice cîştigate (refractare). Boala, întîlnită mai ales la bărbaţi maturi (55-66 de ani), are un tablou clinic destul de sărac, cu sîngerări reduse şi ocazionale (epistaxis, hematurii), uneori echimoze sau purpură.

Tabloul hematologic periferic este dominat de *scăderea* cantităţii de *hemoglobină,* uneori pînă la 5 g/100 ml. În sîngele periferic numărul hematiilor este scăzut moderat sau poate apărea o poliglobulie paradoxală, însoţită de o *importantă hipocromie.* Uneori, există un dismorfism eritrocitar — *normocromie şi hipocromie* pe acelaşi frotiu; alteori, se constată prezenţa eritroblaştilor în sîngele periferic şi creşterea reticulocitozei, care sugerează existenţa unei perturbări a seriei eritroblastice medulare. Examenul hematologic pune cîteodată în evidenţă granulaţii toxice şi corpii Döhle sau o hemoliză moderată, probată de o creştere moderată a bilirubinei indirecte şi a reticulocitozei şi însoţită de o reducere discretă a duratei de viaţă a eritrocitelor (Heller, 1965).

Leucopenia este frecventă, adesea foarte importantă şi însoţită de neutropenie. Fosfataza alcalină leucocitară este scăzută în proporţie de 50%. Rareori, asocierea unei trombopenii realizează tabloul unei pancitopenii cu măduvă bogată. Eozinofilia şi mielocitoza pot completa uneori tabloul sanguin periferic. Cîteodată, asincronismul nucleocitoplasmatic al

Scanned with OKEN Scanner

seriei granulocitare, cu persistența nucleolilor în granulocitele adulte și prezența unui număr mai mare de mieloblaști pune în discuție prezența unei forme particulare de leucemie acută.

Tabloul hemotologic medular. Hipercelularitatea medulară, îndeosebi pe seria *eritroblastică,* cu *maturația încetinită* — aspect de măduvă albastră și eritroblaști cu citoplasmă crenelată — dă impresia inițială a unei anemii prin carență de vitamină B_{12} sau acid folic. Se întîlnesc anomalii multiple în celulele seriei eritroblastice : vacuole citoplasmice mari, care decupează citoplasma, sau mici dispuse perinuclear „în coroană", conținînd un material PAS-pozitiv —, anomalii discrete nucleare ca fragmentări, *karyorhexis,* poliploidie, mitoze frecvente. Hiperplazia medulară se menține la toate examenele ulterioare, confirmînd o permanență a tabloului măduvei osoase.

Alte cercetări de laborator arată o creștere a materialului PAS-pozitiv din hematii (Hayhoe, 1960 *a*). Semnificația prezenței acestui material PAS-pozitiv — găsit dealtfel și în eritroblaștii din sindromul Di Guglielmo, anemia prin carență de fier sau talasemie — nu este cunoscută.

Protoporfirina liberă eritrocitară poate fi uneori crescută la peste 1 000 $\mu g\%$, asociată citeodată unei fotosensibilități cutanate. De asemenea, se întîlnesc valori crescute ale coproporfirinei și ALA eritrocitar, iar activitatea ferochelatazei și ALA-sintetazei este scăzută (Rothstein, 1969 ; Tanaka, 1972).

Tulburări de utilizare a fierului sînt prezente în proporție variabilă în funcție de hipocromia eritrocitelor și eritroblaștilor, însoțită de sideremie normală sau crescută și creșterea coeficientului de saturare a transferinei. Excreția urinară de fier sub substanțe chelatoare este constant crescută (peste 10 mg/24 de ore).

Fierul medular, ca și procentul de sideroblaști se află în proporție normală sau crescută. Ferokinetica arată un turnover crescut al fierului plasmatic, o captare medulară precoce și intensă cu eliberare lentă, o captare hepatică anormală și o încorporare globulară scăzută și întîrziată. Gradul tulburărilor de utilizare a fierului este definit arbitrar de numărul și aspectul eritroblaștilor. Chiar dacă procentul de sideroblaști nu este mărit, aproape întotdeauna ei conțin însă un exces de granule siderotice dispuse în jurul nucleului. De cele mai multe ori există o corelație între nivelul sideremiei, numărul granulațiilor din sideroblaști și hipocromia hematiilor. Această legătură apare și mai evidentă după un tratament prelungit prin transfuzii sanguine.

În cazurile autopsiate, examenele histologice arată o hemocromatoză severă. Dispoziția perinucleară „în inel" a fierului intracelular este prezentă și în cupele de măduvă osoasă, lipsind însă în hepatocite (Bessis, 1972).

Forme clinice. 1. Formele *moderate* realizează *anemii macrocitare moderate,* descoperite în cursul unui examen sistematic, refractare la diferite tratamente, dar compatibile cu o viață normală. Puncția-biopsie hepatică arată existența unei *hemosideroze discrete,* cu depozite de fier în hepatocite, asociate unei steatoze dificil de interpretat.

2. Formele *severe* sînt caracterizate printr-o *anemie severă,* cu un turnover crescut al fierului, o foarte scăzută încorporare globulară de

Scanned with OKEN Scanner

radiofier şi o evoluţie rapidă spre *hemocromatoză*, favorizată şi de transfuziile repetate.

3. Formelor *hemolitice* le sînt caracteristice splenomegalia moderată, hemoglobinuria intermitentă — poate consecutivă şocurilor transfuzionale — hemosiderinuria, scurtarea duratei de viaţă eritrocitară, sideroblastoza cu un procentaj crescut de sideroblaşti „în inel".

Etiologia acestor anemii nu este cunoscută. Cîţiva factori, ca neoplasmele, reacţiile de hipersensibilitate la medicamente, toxicele sau poluanţii mediului, sînt sugeraţi mai degrabă de limitele de vîrstă la care se întîlneşte această anemie.

Patogenic, par a fi determinate de o *eritropoieză ineficientă*, cu eliberarea în periferie de hemoglobină deficitară şi de eritroblaşti. Cauza formării unei astfel de hemoglobine nu este clară. Probabil este vorba de un defect de transport sau de elaborare a fierului prin substanţa proteică intracelulară descrisă de Allen (1960), de o sinteză defectuoasă de porfirină sau globină, sau de un defect enzimatic de fixare a fierului în protoporfirină pentru a forma hemul. Tulburarea metabolică a triptofanului — pusă în evidenţă cu ajutorul testului la triptofan — pare să pledeze în favoarea mecanismului de apariţie a anemiilor sideroblastice printr-o sinteză încetinită a porfirinelor, datorită unei carenţe în piridoxină, factor indispensabil în activitatea glicocolului şi, respectiv, în sinteza porfirinelor.

Acumularea de protoporfirină liberă în hematii este însă considerată o consecinţă, şi nu o cauză a deficitului de sinteză a hemului (Zittoun, 1965).

Evoluţia bolii este de 1—10 ani, în funcţie de forma clinică şi complicaţiile intercurente care pot apărea în cursul său (Kushner, 1971), ajungînd pînă la 15 ani la pacienţii care nu au primit transfuzii cu sînge. Bronhopneumonia şi infarctul miocardic, ca şi insuficienţele suprarenale sînt deseori cauzele de deces în anemia sideroblastică refractară. Trebuie reţinut punctul de vedere al unor autori care consideră că această anemie este un stadiu preleucemic sau o formă cronică a sindromului Di Guglielmo (Dameshek, 1965), părere neîmpărtăşită şi de alţi autori.

Încercarea de *tratament* a anemiilor sideroblastice cîştigate (refractare) prin transfuzii cu sînge are o bază empirică, iar încărcările de fier posttransfuzionale au un prognostic rezervat (Barry, 1974 ; Modell, 1975). Pe de altă parte, transfuzia de sînge inhibă eritropoieza. Cele mai multe publicaţii menţionează ineficacitatea tratamentelor antianemice obişnuite. Se pare totuşi că administrarea de piridoxină (uneori depăşind 1 g/zi) ar da rezultate tranzitorii.

4.2.2.2. ANEMIILE SIDEROBLASTICE SECUNDARE

Acest grup cuprinde :

Anemiile sideroblastice produse de medicamente
Anemiile sideroblastice din cursul unor intoxicaţii
Anemiile sideroblastice asociate unor boli

Medicaţia antituberculoasă, mai ales izoniazida (Rozman, 1961 ; Lüdin, 1962 ; Hines, 1970), determină după 4—6 săptămîni de tratament o

Scanned with OKEN Scanner

anemie de tip sideroblastic, care cedează în general după întreruperea tratamentului sau după administrarea de piridoxină (Kohn, 1962 ; Verwilmen, 1963).

Cloramfenicolul (Beck, 1967), medicamentele utilizate în terapia bolilor neoplazice, ca derivații de azotiperită, melfalanul sau azatioprina (Khalceli, 1973), pot induce anemia sideroblastică. Manyan (1972) consideră că acțiunea cloramfenicolului este de inhibiție a sintezei proteinelor mitocondriale, inclusiv a hemsintetazei.

Anemiile sideroblastice secundare se întîlnesc și în cursul intoxicațiilor cu plumb, cu oxid de carbon, cu fluorură de sodiu și în alcoolism. Saturnismul produce o anemie sideroblastică tipică prin perturbarea formării hemului în diferite stadii intermediare ale sintezei de porfirină (Goldberg, 1968).

Leucemiile, mielofibroza, *polycythemia vera,* anemia megaloblastică, anemiile hemolitice, infecțiile, neoplasmul, mielomul multiplu, boala Hodgkin, poliartrita reumatoidă, poliarterita nodoasă, stomacul rezecat, sindromul de malabsorbție, mixedemul, tireotoxicoza, uremia, porfiria eritropoietică, *porphyria cutanea tarda* se însoțesc de anemie sideroblastică (Wintrobe, 1975). Boala de bază domină tabloul clinic, de aceea diagnosticul de anemie sideroblastică se va pune mai mult pe prezența modificărilor morfologice ale sideroblaștilor.

4.2.2.3. ANEMIA CU RĂSPUNS LA PIRIDOXINĂ

Cauzele apariției anemiei sideroblastice secundare nu se cunosc. Faptele de observație sugerează că deficitul de piridoxină — datorit nu atît minusului-alimentar sau de resorbție, cît *necesităților crescute de vitamină* B_6 — ar putea produce o anemie similară (Munteanu, 1968). Această anemie „cu răspuns la doze mari de piridoxină" este însoțită de o supraîncărcare ferică tisulară, hepatomegalie izolată și aspecte histologice asemănătoare celor întîlnite în hemocromatoză.

Vitamina B_6 este compusă din piridoxină, piridoxal și piridoxamină, fiecare putînd fi metabolizată în forma activă — piridoxal-5-fosfat. Acest compus servește ca o coenzimă pentru o varietate de reacții de decarboxilare și transaminare, fiind esențial în formarea hemului, ca participant la formarea ALA din glicină și acid succinic. Orice perturbări în sinteza protoporfirinei și globinei vor produce indirect și modificări în sinteza hemului, ale căror consecințe vor fi apariția unor astfel de anemii.

Reproducînd experimental anemia cu răspuns la piridoxină, la porci (Deiss, 1966), cîini și șobolani (Shen, 1964) și urmărind efectele ei, s-a constatat că datorită sintezei defectuoase de hemoglobină procentul de siderocite este mult crescut. Granulele siderotice apar predominant în reticulocite. Dacă animalelor li se administra o dietă bogată de fier sau erau splenectomizate, numărul siderocitelor circulante era mult mai mare. Autorii experimentărilor consideră că siderocitul circulant derivă din sideroblastul medular. În prezența unui deficit de sinteză a hemoglobinei, sideroblastul este incapabil să încorporeze tot fierul în hemoglobină și siderocitele sînt eliberate în circulație. Granulațiile siderotice sînt reținute în splină. Splenectomia, ca și creșterea eritropoeziei, în

Scanned with OKEN Scanner

absența unei sinteze normale de hemoglobină, vor fi urmate de o creștere și mai mare a încărcării cu fier neheminic a reticulocitelor, hematiilor circulante și țesuturilor.

La om, anemia cu răspuns la piridoxină apare rar. Poate fi întîlnită în alcoolism — unde formarea piridoxal-5-fosfatului din piridoxină poate fi inhibată —, în cursul tratamentului cu izoniazidă — medicament cu acțiune metabolică antagonică față de piridoxină — sau ca o complicație a unui sindrom de malabsorbție sever (Brain, 1975).

În general, piridoxina își are indicația majoră în anemiile sideroblastice secundare — cu excepția celor induse de alcoolism, medicație antagonică sau malabsorbție — în care administrarea piridoxal-5-fosfatului conduce la rezultate bune (Hines, 1970). Explicația biochimică a acestor răspunsuri terapeutice diferite nu este clară (Brain, 1975).

4.2.3. HEMOSIDEROZA PULMONARĂ ESENȚIALĂ

Este o boală rară (140 de cazuri publicate pînă în 1964 — Pariente), de cauză necunoscută, caracterizată prin episoade hemoragice intercurente intrapulmonare, hemoptizii și anemie secundară hiposideremică (Crofton, 1975).

Aspectele anatomopatologice au fost cunoscute încă de la mijlocul secolului trecut, prima descriere fiind făcută de Virchow. De abia în 1931, Ceelen descoperă primul caz de hemosideroză pulmonară esențială (HPE), descriindu-i aspectul clinic. Cele mai multe publicații despre această boală apar din 1957, cînd Joseph deschide în Franța o serie de comunicări. Rudnick și Thakamura, descriind prima observație japoneză, fac cunoscut tabloul clinic al hemosiderozei pulmonare esențiale în Japonia și America de Nord. Tot în 1957, în țara noastră, Maiorescu și Rusescu aduc valoroase contribuții la studiul modificărilor cardiopulmonare în hemosideroza pulmonară esențială infantilă. Într-o descriere anatomoclinică, Soergel (1962) reușește să precizeze diagnosticul clinic într-o proporție de 75% din cazurile studiate.

Aspectul anatomopatologic. Plămînii sînt de culoare roșie-brună, grei, induraţi mai mult la periferie, sîngerînd la secționare, uneori constatîndu-se prezența unor dilatații bronșice. La cazurile cu evoluție mai îndelungată, cordul este sediul unei hipertrofii ventriculare drepte sau al unei fibroze subendocardice. Microscopic, apar modificări cu caracter constant, ca degenerescența și hiperplazia celulelor alveolare, care iau adesea un aspect cuboid, dilatarea capilarelor cu expansiunea lor în lumenul alveolar sau, ocazional, ca fibroză interstițială difuză cu degenerescența fibrelor colagene, scleroza subendotelială arteriolară și a venulelor, hipertrofia musculară a arterelor bronșice (fig. 4-8) (Soergel, 1963 ; Friedberg, 1969).

De multe ori capilarele alveolare sînt comprimate sau obliterate (Lukas, 1975). Nu s-au remarcat leziuni de vascularită, proliferare, tromboză sau embolie la nivelul vaselor și nici modificări ale membranelor alveolare, confirmate și de examenul electronomicroscopic (Elliott, 1970). Uneori, se văd aglomerări de macrofage încărcate cu hemosiderină. Cantitatea de fier găsită în plămîni depășește cu mult limitele maxime găsite

Scanned with OKEN Scanner

la bolnavii cu stenoză mitrală sau cu hemosideroză pulmonară profesională (Editorial, 1963).

Patogenia acestei boli este incomplet lămurită. Asocierea hemosiderozei pulmonare esențiale cu afecțiuni ca poliartrita reumatoidă sau miocardita nu exclude posibilitatea unor tulburări ale mecanismului imun (Crofton, 1975, Thaell 1978).

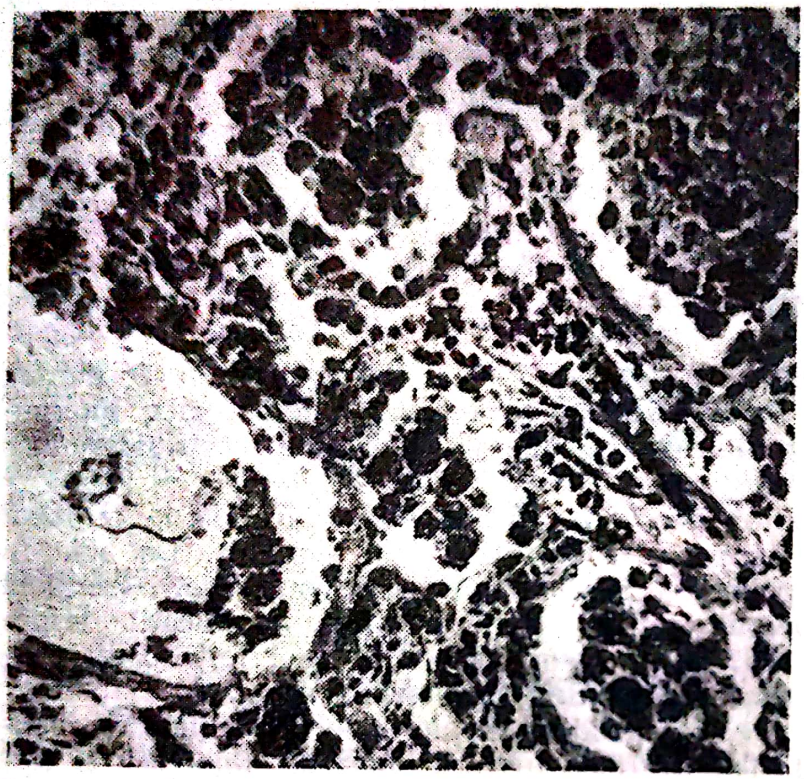


Fig. 4—8. — Formarea membranei hialine pulmonare în hemosideroza intraalveolară și interstițială și fibroză, într-un stadiu avansat al hemosiderozei pulmonare esențiale (col. H. E.; × 250) (după Soergel, 1962).

Citeva lucrări, printre care sînt de menționat cele semnate de Steiner (1962) și Negoiță (1963), consideră că tulburările din hemosideroza pulmonară esențială au o bază imunologică, plămînul avînd rolul unui organ de șoc. Componenta antigenică a parenchimului pulmonar ar fi identică cu antigenul nefrotoxic găsit în glomerulii renali în cursul nefropatiilor hematogene. Această teorie, care consideră hemosideroza pulmonară esențială drept o boală de hetero- și autosensibilizare, aduce o serie de probe indirecte, ca prezența eozinofiliei în unele cazuri, aglomerările de mastocite în plămîni și a plasmocitelor în SRE, prezența aglutininelor la rece și, uneori, a unui test Coombs pozitiv. Dar niciodată injectarea de anticorpi anti-plămîn la animal nu a putut provoca o hemosideroză pulmonară.

Împreună cu alți autori, Soergel (1962) conclude, pe baza unor studii histologice, că mecanismul patogenic primar al hemosiderozei pulmonare esențiale este reprezentat de anomaliile anatomice și funcționale ale epiteliului alveolar. Capilarele dilatate în lumenul alveolar se pot rupe sub influența diferiților factori. Anterior cercetărilor lui Soergel, Maiorescu (1957) emisese ipoteza potrivit căreia depunerea de fier în parenchimul pulmonar apare consecutiv hemoragiilor difuze determinate de alterări ale pereților alveolari. Obiecțiile aduse acestei păreri sînt că rupturile capilarelor apar permanent, ele nefiind caracteristice unei perioade evolutive (Crofton, 1975).

Scanned with OKEN Scanner

Hipertensiunea pulmonară, considerată de alţi autori ca factor patogenic primar, a fost infirmată de rezultatele cateterismelor.

În sfirşit, opinia potrivit căreia fragilitatea capilară determină apariţia bolii nu ţine cont nici de apariţia tîrzie, şi nici de modalitatea de evoluţie a bolii. Chiar dacă am accepta la baza leziunilor defectul congenital al alveolelor pulmonare, mecanismul declanşării episoadelor hemoragice rămîne neclar.

Aspect clinic. Boala se intilneşte mult mai frecvent la virsta copilăriei (Richter, 1960), din 10 bolnavi 8 fiind copii şi 2 tineri. Cele mai multe cazuri comunicate aparţin virstei de 1—7 ani, limitele de virstă fiind între 4 luni şi 47 de ani. La copii, boala se intilneşte în egală măsură la ambele sexe, dar la vîrsta adultă predomină la bărbaţi. Se consideră că nu are caracter familial (Crofton, 1975). La inceputul anului 1978 Thaell descrie însă pentru prima oară această afecţiune la o mamă şi copilul ei. În antecedentele bolnavilor nu s-a găsit, pînă în prezent, nici un element care să atribuie o notă semnificativă acestei boli. De asemenea, nu s-au descris factori climaterici sau sezonieri care să influenţeze apariţia sau evoluţia bolii.

Aspectul clinic este dominat de prezenţa dispneei progresive la un copil aparent sănătos, însoţită de hemoptizii, la început puţin importante (Eberth, 1975). Tusea, febra, tahicardia intregesc tabloul clinic. Cu timpul, hemoptiziile devin atit de abundente, incit pot fi cauza directă a morţii. Alteori, ele conduc la instalarea unei anemii hiposideremice severe, însoţită de o paloare caracteristică a tegumentelor şi mucoaselor, scădere ponderală, spleno- şi hepatomegalie, purpură generalizată şi, mai rar, nefrită (Saltzman, 1962 ; Crosnier, 1964 ; Crofton, 1975). În formele prelungite se instalează insuficienţa cardiopulmonară, cu evoluţie rapid progresivă spre exitus. Moartea poate apărea ca o consecinţă a unei hemoragii masive sau a insuficienţei respiratorii accentuate, cu dispnee marcată, cianoză, hipocratism digital şi semne de decompensare cardiacă dreaptă (Swierenga, 1964).

Durata medie de viaţă este greu de stabilit, depinzînd în mare măsură de stadiul evolutiv al bolii. Pariente (1964) arată în statistica lui că supravieţuirea după apariţia primelor simptome este de la 3,3 ani (45% din cazuri) pînă la 5,5 ani (26% din cazuri) ; la 29% dintre bolnavii aparent vindecaţi, nu se poate pune în evidenţă nici o probă sigură de vindecare.

Radiologic, se pot vedea iniţial opacităţi necaracteristice reticulonodulare perihilare şi ale bazelor. Cu timpul, aceste imagini rămîn nemodificate sau confluează într-o reţea reticulară din ce în ce mai densă. Adesea există imagini de infiltrate cu diferite localizări, dimensiuni şi intensităţi. Imaginile radiologice caracteristice pot lipsi uneori în primii ani de la debutul bolii. Un studiu efectuat de Bronson (1960) pe 34 de bolnavi a remarcat apariţia modificărilor radiologice în timpul bolii la 33 de pacienţi. Dintre aceştia, 12 au prezentat modificări radiologice în primii 2—4 ani de la debut, iar la 2 bolnavi modificările radiologice au apărut după 4—5 ani.

Uneori, aspectele radiologice se modifică în funcţie de evoluţia bolii (Eberth, 1975). Sînt şi cazuri cînd un bolnav prezintă hemoptizii recurente cu o durată de cîteva zile, dar fără modificări radiologice pulmo-

Scanned with OKEN Scanner

nare, ca și bolnavi cu modificări radiologice pulmonare cvasicaracteristice, dar fără nici un corespondent clinic.

Examenele biologice demonstrează că nu ne aflăm în fața unui sindrom hemolitic, ci a unei sîngerări intrapulmonare permanente.

Cel mai important semn îl constituie anemia hipocromă cu hiposideremie și capacitate normală de saturare cu fier a transferinei. Durata de viață a eritrocitelor este normală în timpul remisiunilor. Turnoverul ^{59}Fe este crescut, iar ^{51}Cr se depune în cantitate anormală în cîmpul pulmonar, chiar în perioadele de remisiune ; aceasta dovedește că sîngerarea este permanentă, chiar dacă este redusă cantitativ, și nu poate fi pusă în evidență decît prin prezența hematiilor în cîmpul microscopic.

Prin metode de microincinerare s-a arătat că fierul pulmonar este de 5—2 000 de ori mai ridicat decît normal (0,03 mg/100 g țesut), în timp ce în celelalte organe există cantități normale de fier ; această constatare dovedește exclusivitatea depunerii fierului în parenchimul pulmonar. Examenul microscopic al sputei (colorație cu albastru de Prusia) arată în timpul crizei prezența de macrofage pline cu hemosiderină. În absența valvulopatiei mitrale sau a inhalării cronice de praf de fier, această constatare este de o mare importanță în precizarea diagnosticului.

Printre alte examene, se semnalează prezența unei eozinofilii periferice, mergînd pînă la 20% — care ar indica, după opinia lui Soergel (1962), o origine alergică a bolii — testul Coombs ocazional pozitiv (Steiner, 1962), creșterea procentului de plasmocite medulare (Knight, 1960), creșterea titrului aglutininelor la rece în rare cazuri, creșterea discretă a bilirubinemiei și urobilinuriei în timpul crizelor, lipsa oricăror modificări cantitative ale proteinelor sanguine sau ale factorilor de coagulare (Crofton, 1975). După crize, în sîngele periferic există uneori o reticulocitoză crescută.

Explorările funcționale pulmonare practicate la puține din cazurile publicate au arătat o capacitate vitală diminuată, fie printr-un bloc alveolocapilar, fie printr-o saturare insuficientă a hemoglobinei, mai accentuată după efort și apărută fără altă tulburare ventilatorie. Datele hemodinamice, rezultate din foarte puține cateterizări, arătau că din 5 bolnavi, unul singur prezenta o creștere a presiunilor în ventriculul drept și artera pulmonară, la 6 ani de la apariția primelor semne de boală.

Diagnosticul de certitudine se bazează pe cercetarea în spută sau lichidul de spălătură gastrică a macrofagelor încărcate cu hemosiderină și pe biopsia pulmonară, care, atunci cînd poate fi practicată, arată leziunile histologice caracteristice acestei boli.

Diagnosticul diferențial al hemosiderozei pulmonare esențiale se face ușor cu aspectele secundare ale hemosiderozei pulmonare și mai dificil cu localizările pulmonare din poliarterita nodoasă, boala Wegener și sindromul Goodpasture, o entitate clinică particulară în cadrul hemosiderozelor pulmonare esențiale. Trebuie ținut seama de faptul că și stenozele mitrale, diversele anomalii vasculare, coagulopatiile și unele boli infecțioase se pot însoți de dispnee și hemoptizii, simulînd un tablou asemănător hemosiderozei pulmonare idiopatice.

Tratamentul ține seama de etapa evolutivă sau de remisiunea temporară a bolii.

Scanned with OKEN Scanner

În timpul acceselor sînt indicate transfuziile, în raport cu cantitatea de sînge pierdut prin hemoptizii, și antibioticele, pentru tratarea supra-infecțiilor exogene.

În perioada de remisiune clinică, sînt indicate corticoterapia în doze mari și de scurtă durată sau pe o perioadă mai lungă cu doze de întreținere (Burlui, 1962), ca și ACTH sau azatioprina (Crofton, 1975). Rezultatele sînt neconcludente, deoarece remisiunile pot apărea și în mod spontan. Splenectomia, propusă în 1954 de Steiner, nu dă rezultate superioare celor obținute prin reținerea de la orice terapeutică. Rusescu și Maiorescu (1960) consideră că splenectomia ar avea un efect favorabil numai dacă boala este de dată recentă.

4.2.4. SINDROMUL GOODPASTURE

(Sinonime : hemosideroză pulmonară cu glomerulonefrită segmentară, purpură pulmonară și nefrită, sindrom hemoragic reno-pulmonar).

Sindromul Goodpasture realizează o curioasă entitate anatomoclinică, prin asocierea unei pneumopatii cu hemosideroză pulmonară și anemie, cu o glomerulonefrită segmentară, conducînd în scurt timp la moarte prin insuficiență renală. Prima descriere a fost făcută de Goodpasture în anul 1919, la un tînăr de 18 ani, care, la cîteva zile după o gripă, prezenta o hemoptizie persistentă, anemie și infiltrații pulmonare bilaterale și la care examenul anatomopatologic — după o evoluție clinică de 6 săptămîni — arăta o hemoragie alveolară, necroze alveolare difuze și glomerulonefrită proliferativă.

Stanton (1958) atribuie paternitatea acestui sindrom lui Goodpasture. Crosnier (1964) și Morin (1965), considerînd-o o formă clinică particulară a hemosiderozei pulmonare esențiale, contestă această denumire, preferînd pe cea de hemosideroză pulmonară cu glomerulonefrită segmentară.

Se întîlnește mai frecvent la adulți, predominînd la bărbați între 17 și 35 de ani (Soergel, 1962 ; Walker, 1963 ; Proskey, 1970), uneori chiar pînă la un raport 9/1 față de femei (Benoit, 1964). Numai în cazurile prezentate de Kincaid-Smith (1975) raportul între sexe este egal.

Examenul anatomopatologic pune în evidență un aspect aproape asemănător hemosiderozei pulmonare esențiale, dar cu leziunile pulmonare mai puțin importante. Prin colorații speciale (MacManus, fier coloidal) se pun în evidență alterările membranei bazale capilare, care ar fi caracteristice acestei afecțiuni, opuse pe plan histologic leziunilor epiteliului pulmonar observate în hemosideroza esențială (Soergel, 1962). Septurile interlobare sînt îngroșate, încărcate cu pigment hemosiderinic, adesea conținut în macrofage. Coloratia Perls pune în evidență abundența extraordinară a pigmentului feric în celulele intraalveolare și în septuri.

Leziunile renale sînt de tipul glomerulitei membranoase acute, subacute sau necrotice, fără leziuni de tip interstițial sau tubular. Foarte rar se pot întîlni și leziuni minime, care să nu deterioreze histologia sau funcția renală (Mathew, 1975) (fig. 4-9).

Un aspect particular este constituit de leziunile de *glomerulită segmentară*, în care o parte mai mult sau mai puțin importantă a glomerulului, centrală sau laterală, este distrusă de o leziune necrotică sau de

Scanned with OKEN Scanner

hialinizarea anselor, partea restantă fiind intactă sau constituind sediul unei proliferări celulare. Capsula Bowmann este îngroșată de proliferări segmentare sau de simfize glomerulocapsulare (Kincaid-Smith, 1975).

Fig. 4—9. — Diferite stadii de glomerulonefrită cu modificări acute și cronice în sindromul Goodpasture (× 100) (după Saltzman, 1962).

Leziunile de glomerulită segmentară nu sînt însă specifice numai acestui sindrom, întîlnindu-se cu regularitate în leziunile renale din poliarterita nodoasă, purpura reumatoidă, endocardita bacteriană subacută, granulomatoza Wegener sau nefropatia lupică (Heptinstall, 1966).

Studiile făcute de Duncan (1965 *a*) și Kincaid-Smith (1975) asupra leziunilor renale din sindromul Goodpasture, prin cercetarea cupelor histologice la microscopul electronic, după prepararea imunologică prin tehnica anticorpilor fluorescenți, confirmă importanța proliferărilor endocelulare glomerulare. Importante depozite de *substanță densă aparent fibrilară* au fost observate sub endoteliul capilar. Autorii consideră că această substanță este *fibrina*. Alte îngrămădiri de substanță colagenă găsite în interiorul membranei bazale au fost interpretate de aceiași autori ca *aglomerări complexe antigen-anticorpi* și complement. Aceste amănunte foarte interesante nu aduc însă nici un element de specificitate, modificări similare întîlnindu-se, cum am arătat, și în glomerulonefrita subacută de altă natură.

Se pare că din punct de vedere *patogenic* boala are o bază imunologică (Koffler, 1969 ; McCoombs, 1972). Proskey (1970) și Black (1973) consideră dealtfel sindromul Goodpasture ca o glomerulonefrită întreținută de anticorpi anti-MBG (membrană bazală glomerulară) și însoțită de afectare pulmonară cu hemoptizii. Afectarea pulmonară a unor bolnavi

Scanned with OKEN Scanner

cu anticorpi anti-MBG care induc glomerulonefrita sugerează un mediator imunologic comun. Este cunoscut dealtfel că anticorpii anti-plămîn pot produce glomerulonefrita (Willoughby, 1970), iar injectarea la cîine a unui ser de bolnav cu sindrom Goodpasture determină apariţia unei proteinurii şi anomalii pulmonare analoge bolii.

Studiile în imunofluorescenţă cu seruri imune antiglobulinice şi anti-beta$_1$-globulinice au demonstrat prezenţa anticorpilor repartizaţi uniform în lungul membranei bazale a capilarelor glomerulare (Wilson, 1973 ; Kincaid-Smith, 1975), au identificat imunoglobuline pe septurile alveolare (Markowitz, 1968) şi anticorpi cu reacţie încrucişată cu MBG în plămîni (McPhaul, 1970). Aceleaşi constatări făcute în 1965 l-au determinat pe Duncan să considere acest sindrom ca o simplă boală de autoîntreţinere de origine virală, cu determinarea iniţial pulmonară. La aceleaşi concluzii ajunge şi Wilson (1972), pornind de la asocierea ocazională a sindromului Goodpasture cu gripa, virusul gripal putînd altera într-o oarecare măsură membrana bazală. Fixarea ulterioară a virusului în rinichi poate declanşa apariţia fenomenelor imunologice, răspunzătoare de alterările profunde glomerulare.

Lundberg (1963) a pus în evidenţă în serul unui bolnav prezenţa de anticorpi antistreptococici gr. A tip 12. Originea streptococică este însă contestată de Duncan (1965), care arată că în sindromul Goodpasture nu a întîlnit niciodată modificări ale celulei epiteliale sau ale versantului epitelial al membranei bazale specifice glomerulonefritei acute streptococice.

Aspectul clinic este dominat de paloare în 90% din cazuri (Black, 1973), hemoptizii, mai puţin importante ca în hemosideroza pulmonară esenţială, dispnee şi diferite manifestări renale, ca proteinurie, hematurie, piurie frecventă, oligurie pînă la anurie, hiperazotemie cu un ritm de creştere a retenţiei azotate foarte rapid, pînă la instalarea insuficienţei renale cu uremie (Soft, 1962 ; Dimitriu, 1963 ; Ebert, 1975).

Adesea hemoptiziile evoluează în perioade de cîteva luni, întretăiate de intervale variabile de linişte aparentă care nu depăşesc 12 zile (Black, 1973). Hemoptiziile se însoţesc de o discretă stare subfebrilă — probabil determinată de resorbţia sanguină —, de o alterare a stării generale şi de o anemie moderată sau importantă, hipocromă, hiposideremică şi microcitară. Eritrocitele au o durată de viaţă foarte redusă. Sputa şi vărsăturile gastrice conţin un mare număr de siderofage. Uneori, se constată prezenţa unei eozinofilii mai mult sau mai puţin importante, iar viteza de sedimentare a hematiilor depăşeşte aproape întotdeauna 100 mm în prima oră (Duncan, 1965 *a*).

În cazuri rare s-au semnalat dureri abdominale, manifestări articulare sau cutanate sub formă de purpură nodulară, placarde eritematoase şi vezicule (Morin, 1965 ; Cameron, 1965), ca şi asocierea cardiomegaliei, pericarditei fibroase sau a hemoragiilor retiniene, fără creşteri ale tensiunii arteriale (Kincaid-Smith, 1975).

Examenul radiologic pulmonar arată prezenţa infiltratelor „pufoase“ în ambii plămîni (Ebert, 1975).

Diagnosticul precoce al sindromului Goodpasture este dificil, deoarece el se confundă cu aspectul clinic al hemosiderozei pulmonare esenţiale. Apariţia unei glomerulonefrite rapid progresive, cu hematurie

Scanned with OKEN Scanner

macroscopică, tensiune arterială normală și simptome de uremie, pe fondul unor hemoragii alveolare, rămîne singurul criteriu de diagnostic pozitiv.

Durata bolii este variabilă, între mai puțin de o lună și 12 ani (Crofton, 1975). Moartea se poate produce între cîteva zile de la apariția primului simptom și cîteva luni, mai frecvent prin insuficiență renală, decît prin hemoragie pulmonară sau insuficiență respiratorie.

Diagnosticul diferențial se face cu poliarterita nodoasă. Prezența macrofagelor încărcate cu fier — din spută sau spălătură gastrică — și uneori biopsia renală clarifică diagnosticul.

Tratamentul cu corticosteroizi în doze mari, asociat uneori cu anticoagulante, nu a dat rezultate încurajatoare (Kincaid-Smith, 1975). Încercările de transplant renal după nefrectomie bilaterală au oarecare succes (Ebert, 1975), dar uneori au urmări fatale, fiind urmate de hemoragii pulmonare masive (Nowakowski, 1971).

Relațiile cu hemosideroza pulmonară esențială. Există și păreri discordante cu privire la cadrul particular al sindromului Goodpasture, determinate de unele asemănări între leziunile pulmonare și aspectele hematologice ale acestei boli cu cele din hemosideroza pulmonară esențială. În ambele boli apar o anemie severă, cu reducerea importantă a duratei de viață eritrocitară, hemoptizie și infiltrate pulmonare cu macrofage încărcate cu hemosiderină ce trec și în spută. Incidența corelată cu sexul și vîrsta a celor două boli este însă diferită, HPE apărind mai ales la copii, cu incidență egală la ambele sexe, pe cînd sindromul Goodpasture este mai frecvent la adulții de sex masculin. Hepatosplenomegalia se întîlnește în HPE, dar nu și în sindromul Goodpasture. Nici un bolnav cu HPE nu dezvoltă insufucienţă renală, deși unele cazuri pot prezenta ocazional modificări renale (Black, 1973).

4.2.5. HEMOSIDEROZA PULMONARĂ A MITRALILOR

Hemosideroza pulmonară a mitralilor este datorată depunerilor de fier exclusiv în plămîni, consecutiv hipertensiunii în mica circulație, întîlnită în stenoza mitrală și unele insuficiențe ventriculare stîngi. Primul caz a fost semnalat de Virchow în 1858. În țara noastră, Nicolau (1959), Popescu (1961), Krauss (1964) analizează printre primii aspectele clinice ale acestei boli.

Patogenie. În plămînul cronic congestiv al stenozei mitrale există frecvent o fibroză interstițială, în raport direct sau nu cu o congestie pasivă, dar cu episoade inflamatorii pulmonare recurente acute suprazentate de bronșite acute, bronhopneumonii sau pneumonii interstițiale, adăugate, bacteriene sau virale. Aceste inflamații pulmonare sînt reprecaracteristice plămînului reumastimal (Friedberg, 1969).

La un anumit nivel al evoluției stenozei mitrale, hipertensiunea arterială pulmonară este practic constantă. Ea reprezintă tipul de hipertensiune postcapilară pasivă, secundară creșterii presiunii în atriul stîng și sistemul veno-capilar (Lenègre, 1966). De obicei este o hipertensiune moderată, însă într-un procent mic de cazuri se ating valori mari, interferînd cu boala cauzală. Dacă nivelul presiunii pulmonare atinge nivelul presiunii sistemice, rezistența arteriolară pulmonară depășind 1 000 dine/cm^{-5}/sec., hipertensiu-

Scanned with OKEN Scanner

nea arterială pulmonară capătă o veritabilă autonomie — „boala vasculară hipertensivă a plămînilor“ (Melville-Arnot, 1963 ; Friedberg, 1969).

Hemosideroza pulmonară se datorește în primul rînd existenței hipertensiunii în mica circulație. Ea produce rupturi vasculare cu acumulări de hematii în lumenul alveolar și apariția, cu timpul, a nodulilor hemosiderotici. În privința locului de producere a hemoragiilor părerile sînt diferite. Perrin (cit. de Popescu, 1961) găsește mici dilatații anevrismale ale unor capilare alveolare, care herniază în lumen și al căror conținut, prin ruperea lor, poate inunda alveolele. Soulié (1958) explică acumularea focală a pigmentului ca fiind rezultatul final al hemoragiilor din anastomozele bronhopulmonare. Pigmentul feric rezultat din aceste hemoragii este înglobat în macrofagele alveolare — *siderofage* —, care părăsesc plămînul pe calea arborelui bronșic, putînd fi evidențiate în spută. Altele migrează pe cale limfatică spre ganglionii mediastinali și bronșici, însă în număr mult mai mic (Richter, 1960 ; Vevera, 1966). Tulburările tisulare din vecinătatea hemoragiilor pot conduce la obstrucție limfatică și astfel pot perpetua acumularea de hemosiderină în aceste arii. Margarey (1951), într-un studiu de hemosiderocă pulmonară experimentală, urmărind soarta sîngelui injectat intratraheal, arată că acești noduli se formează în absența modificărilor interstițiale și că relativ puțină hemosiderină găsește drumul spre țesutul interstițial peribronhovascular sau spre ganglionii limfatici. El explică tendința de agregare în noduli, printr-o „paralizie“ a fagocitelor, datorită încărcării excesive cu hemosiderină.

În literatură, frecvența cazurilor de hemosideroză pulmonară în valvulopatiile mitrale este apreciată diferit de autori : Burghele (1959), 52% ; Coelho (cit. de Richter, 1960), 77% ; Popescu (1961) 45% ; Taylor (1955), 75% ; Soulié (1958), 75%. Diferențele existente țin de mai mulți factori, printre care sînt de notat locul de recoltare a fragmentului pulmonar — existînd diferențe mari între lingulă și lobul inferior, unde depunerile de fier sînt mai frecvente (Jordan, 1966) — și metodele de determinare a fierului pulmonar. Pe un lot de 39 de bolnavi cu stenoză mitrală (Vevera, 1972) am găsit depozite de hemosiderină într-un procent de 94,8 din cazuri. Frecvența mare a hemosiderozei pulmonare se explică în aceste cazuri, pe de o parte, prin tehnica folosită pentru aprecierea cantitativă a tezaurizării ferice, iar pe de altă parte, prin vechimea hipertensiunii pulmonare (tabelul 4-VIII). Cazurile studiate fiind depășite din

Tabelul 4—VIII

CORELAȚIA DINTRE VALOAREA PRESIUNII MEDII ÎN ARTERA PULMONARĂ ȘI GRADUL HEMOSIDEROZEI (VEVERA, 1972)

Presiunea medie în artera pulmonară	Încărcarea pulmonară cu fier			
	+++	++	+	0
Sub 40 mm Hg	2	2	4	1
Peste 40 mm Hg	11	5	1	0

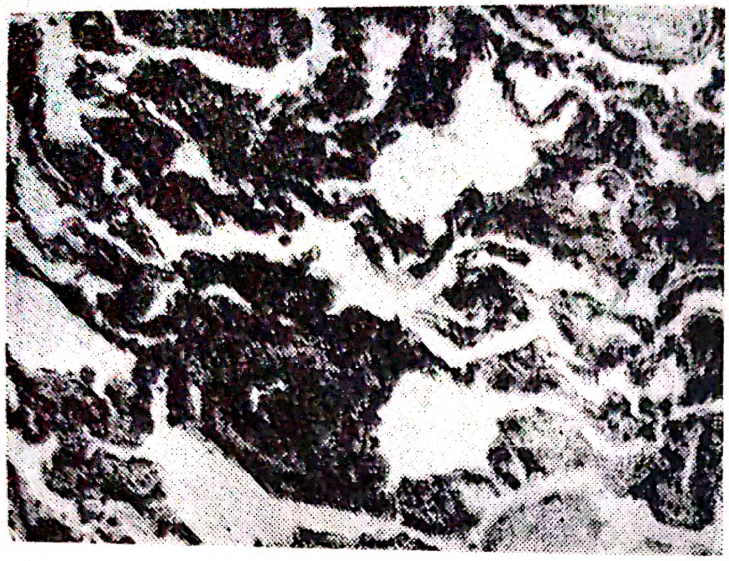


Fig. 10 a

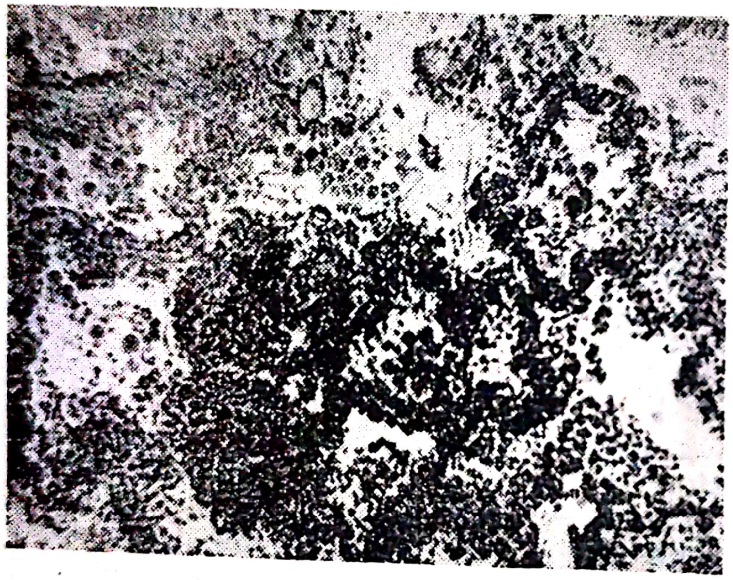


Fig. 10 b

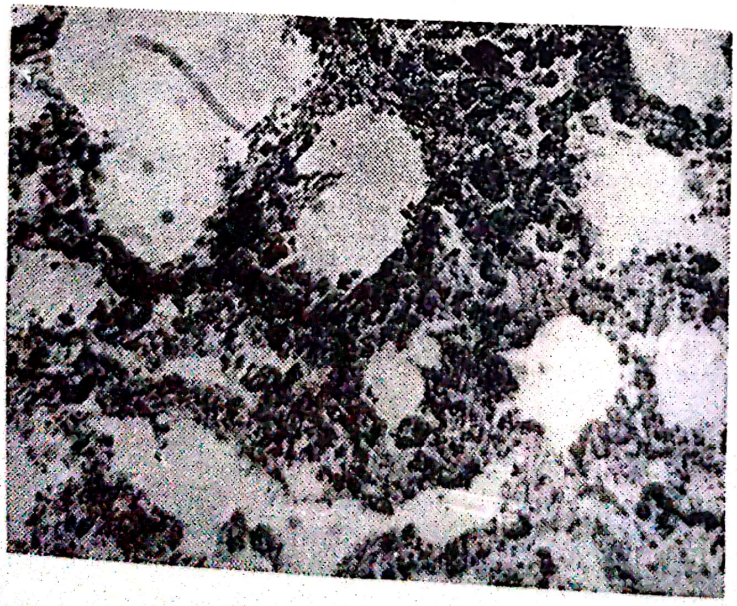


Fig. 10 c

Fig. 4—10. — Fragmente de plămîni.

a — îngroşarea pereţilor alveolari prin hiperplazie de colagen şi elastic, cu tendinţă la atelectazie ; celule alveolare cu importantă încărcare de hemosiderină ; arteriolă cu perete îngroşat prin hipertrofia mediei ; *b* — marcată încărcare cu hemosiderină a celulelor alveolare, cu numeroase descuamări de „celule cardiace", cu constituire de mase compacte nodulare alcătuite din aceste elemente; *c* — încărcare importantă cu hemosiderină a celulelor alveolare, cu descuamări în unele lumene (col. pentru hemosiderină, ob. 10) (Vevera, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

punct de vedere chirurgical, fragmentul pulmonar a fost recoltat necropsic — la cei mai mulţi după comisurotomie —, ceea ce a permis prelevarea din mai multe zone.

Confruntările anatomofuncţionale au dovedit existenţa unei relaţii între rezistenţa vasculară pulmonară şi modificările anatomice (fig. 4-10).

Modificările *vasculare* din plămînul mitral sînt mai precoce, mai constante şi oarecum caracteristice. Ele interesează mai ales micile artere musculare şi arteriolele (fig. 4-10 *a*), fiind caracterizate prin modificări ale mediei şi intimei (Jordan, 1966 ; Vevera, 1972).

Leziunile *parenchimatoase* interesează atît alveolele cît şi interstiţiile, fiind de grade diferite, de la simpla infiltraţie septală pînă la aspectul de „pneumopatie reticulară hipertrofică" descris de Besançon (cit. de Burghele, 1959). Examenul microscopic pune în evidenţă o considerabilă îngroşare a peretelui alveolar (de la 1—3 μ valori normale, la 20—50 μ), proliferarea colagenului (fig. 4-10 *a*) şi lărgirea membranei capilare bazale (Friedberg, 1969 ; Vevera, 1972). Prezenţa în spută a celulelor care provin din epiteliul alveolar sau a siderofagelor — macrofage încărcate cu hemosiderină sau feritină — întregeşte tabloul anatomopatologic al hemosiderozei pulmonare la mitrali. După opinia lui Heath (1958), hemosideroza — leziune parenchimatoasă — apare însă într-un stadiu tardiv al evoluţiei leziunilor vasculare. Celulele reticulare pulmonare încărcate cu fierul rezultat din liza eritrocitară determină cu timpul, prin mărirea depozitelor de feritină şi hemosiderină, apariţia unui nodul hemosiderotic. Acest nodul reprezintă o modificare definitivă, nefiind influenţat de comisurotomie sau tratamentul cu agenţi chelatori. Nodulul hemosiderotic este înglobat apoi de depozitele de fibrină, produse de edemul alveolar al stazei pulmonare. Cu timpul, nodulii hemosiderotici se pot calcifia.

Dacă pentru leziunile vasculare se poate face o relaţie cu parametrii hemodinamici, pentru modificările parenchimatoase relaţiile nu sînt certe. Aber (cit. de Jordan, 1966) găseşte că numai la pacienţii cu hemosideroză severă se poate stabili o relaţie cu incapacitatea pulmonară, aspect confirmat şi de alţi autori. În cazurile studiate (Vevera, 1972) nu am găsit nici o diferenţă semnificativă între lotul care prezenta alterări ale funcţiei respiratorii şi lotul fără aceste modificări (tabelul 4-IX).

Tabelul 4—IX

RELAŢIILE DINTRE ÎNCĂRCAREA PULMONARĂ CU FIER ŞI EXPLORAREA FUNCŢIEI RESPIRATORII (VEVERA, 1972)

Teste funcţionale respiratorii	Hemosideroza pulmonară			
	+++	++	+	0
Alterate	7	5	2	1
Normale	4	3	4	1

Există o corelație între nivelul presiunii medii în artera pulmonară și intensitatea hemosiderozei, în sensul că, majoritatea bolnavilor care prezintă o presiune peste 40 mm Hg au o importantă hemosideroză pulmonară de tip nodular (vezi tabelul 4-VIII). La aceleași concluzii se ajunge și în studiul lui Burghele (1959). Jordan (1966) nu găsește însă nici o relație între presiunea venoasă pulmonară și intensitatea hemosiderozei. De asemenea nu pare să existe o relație directă între suprafața orificiului mitral și gradul de încărcare ferică pulmonară (tabelul 4-X).

Tabelul 4—X

CORELAȚIA ÎNTRE SUPRAFAȚA ORIFICIULUI MITRAL (ÎN cm²) ȘI INTENSITATEA HEMOSIDEROZEI PULMONARE (VEVERA, 1972)

Suprafața orificiului mitral (în cm²)	Hemosideroza pulmonară			
	+++	++	+	0
Sub 1,5	6	5	3	0
Peste 1,5	3	4	4	1

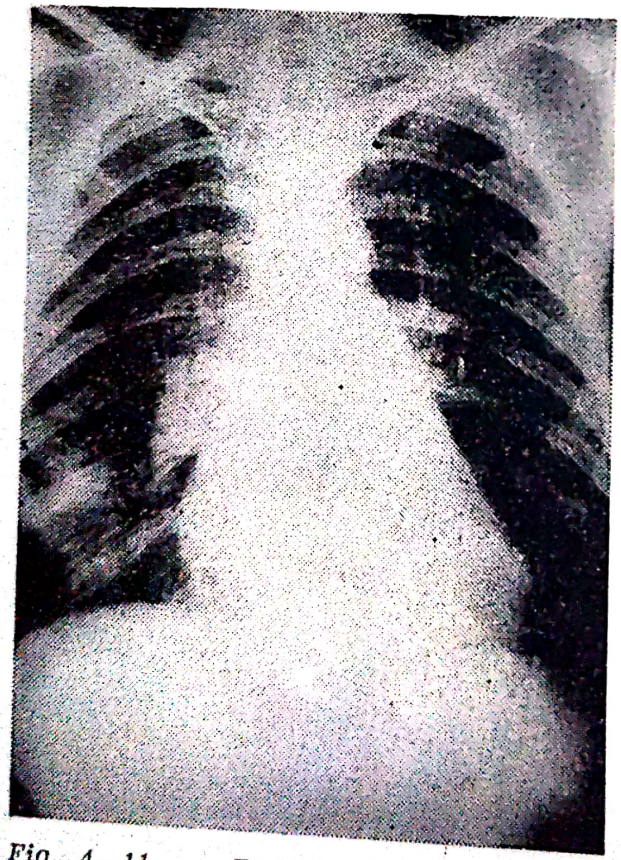


Fig. 4—11. — Radiografie pulmonară a unui bolnav cu stenoză mitrală și hemosideroză pulmonară: micronoduli dispuși simetric, bilateral, bazal (Vevera, 1972).

Aspectul clinic al hemosiderozei pulmonare a mitralilor nu este caracteristic și trebuie întregit, întotdeauna, de examenul radiologic, de cercetarea siderofagelor în spută, de examinarea lichidului de spălătură bronșică și, eventual, de puncția pulmonară transtoracică sau biopsia pulmonară practicată în cursul comisurotomiei.

Examenul radiologic pune în evidență leziuni reticulare și micronoduli de aproximativ 1—2 mm, uneori calcifiați și cu diametrul de 3—4 mm, dispuși simetric în amîndoi plămînii, predominînd perihilar și la baze (fig. 4-11). Prin dilatarea arborelui vascular, umbrele hilare apar mărite. Examenul radiologic trebuie să țină seama de prezența valvulopatiei mitrale, deoarece aspecte relativ similare se pot întîlni și în silicoză, tuberculoză miliară, sarcoidoză și carcinomatoza miliară. Diagnosticul diferențial radiologic

Scanned with OKEN Scanner

este înlesnit şi de sediul topografic al leziunilor — granuloamele silicotice sînt localizate mai mult periferic, iar micronodulii tuberculoşi mai mult spre vîrfuri — sau de modificările asociate — adenopatii hilare în silicoză, aspecte lezionale variate în carcinomatoza pulmonară.

Existenţa semnelor radiologice de hemosideroză pulmonară la un mitral cu hipertensiune pulmonară veche implică prudenţă în indicarea actului operator. Din statistica personală, 22 de bolnavi operaţi în aceste condiţii au decedat într-o perioadă de 1—13 luni de la intervenţie (Vevera, 1972).

Evoluţie şi prognostic. Hemosideroza pulmonară poate fi pusă în evidenţă în orice stadiu al stenozei mitrale. Decompensările cardiace tranzitorii însoţite de hemoragii de stază constituie punctul de plecare al instalării hemosiderozei pulmonare, chiar în stadiul iniţial al stenozei mitrale. Instalarea hemosiderozei pulmonare la un mitral întunecă prognosticul, conducînd rapid către insuficienţa cardiacă dreaptă. Oportunitatea comisurotomiei în stenozele mitrale complicate cu hemosideroză pulmonară este pusă de multe ori în discuţie. Dacă în general nu există contraindicaţii ale acesteia, trebuie totuşi ţinut seama de faptul că de cele mai multe ori intervenţia este riscantă şi îndoielnică din punctul de vedere al eficienţei ei. Mortalitatea după comisurotomia mitralilor cu hemosideroză pulmonară depăşeşte 50%, moartea datorîndu-se insuficienţei respiratorii grave, care se instalează după intervenţie. După comisurotomie nu se ameliorează tabloul clinic determinat de prezenţa hemosiderozei, iar aspectul radiologic rămîne nemodificat. Aceste constatări sînt explicate de faptul că dezvoltarea unei hemosideroze pulmonare la un mitral, fără a fi paralelă cu gravitatea leziunii valvulare sau a insuficienţei respiratorii, scade mult eficienţa actului operator.

Tratamentul cu desferioxamină încercat în hemosideroza pulmonară are ca scop împiedicarea absorbţiei intestinale a fierului şi eliminarea lui din plămîni. Deşi o mare parte din cercetările efectuate nu pun preţ pe acest chelator, există autori care consideră că această medicaţie ar putea deschide noi perspective în tratamentul hemosiderozei (vezi şi „Tratamentul hemocromatozelor").

4.2.6. SIDEROZA PULMONARĂ PROFESIONALĂ

Acest termen include trei entităţi principale, apărute în urma inhalării de oxid de fier în formă relativ pură sau, mai obişnuit, amestecat cu praf sau fum. Cele trei aspecte clinice particulare sînt : plămînul finisorilor în argint, plămînul sudorilor şi plămînul minerilor din minele de fier (Crofton, 1975).

Oxidul de fier, singur, este inert, dar în asociere cu particule de siliciu, fum, oxizi metalici şi silicaţi conduce la apariţia fibrozei pulmonare.

4.2.6.1. PLĂMÎNUL FINISORILOR ÎN ARGINT

Inhalarea prafului de oxid de fier la muncitorii care lucrează la finisarea obiectelor de argint se însoţeşte de obicei de tuse şi eliminarea unei

Scanned with OKEN Scanner

spute roşiatice. Examenul histologic pulmonar arată prezenţa oxidului de fier şi a hemosiderinei în fagocitele prezente în alveole şi în agregări subpleurale şi perivasculare. De asemenea apar impregnări cu argint ale *laminei elastica* a vaselor pulmonare şi pereţilor alveolari (Crofton, 1975).

4.2.6.2. PLĂMÎNUL SUDORILOR

Multe dintre materialele utilizate în sudură se transformă la temperaturi înalte în gaz sau fum, constituind particule potenţial respirabile în mediul de lucru, mai ales acolo unde condiţiile de ventilaţie nu sînt adecvate (Lucey, 1964). Pentru a se preveni oxidarea metalelor, s-au introdus o suită de tehnici antioxidante, printre care încastrarea arcului voltaic într-un gaz inert (de regulă, argon), iar barele electrozilor au fost acoperite cu un amestec de oxizi de fier, titan şi mangan (Shell, 1964).

Posibilităţile de apariţie a unei sideroze pulmonare sînt condiţionate de : metalul utilizat, cantitatea de oxigen şi azot atmosferic, materialul care acoperă electrozii şi metalul, temperatura şi durata procesului de sudură, ventilaţia şi timpul de expunere în mediul de lucru.

În sudura oţelului se produce oxid de fier (Fe_2O_3), care poate fi inhalat, apoi captat de macrofage şi depozitat în alveolele perivasculare şi subpleurale. Examenul radiologic arată umbre reticulare sau nodulare generalizate, produse de depozitele de oxid de fier din plămîni, în absenţa unor semne funcţionale sau simptome clinice (Mahon, 1967). Aproximativ 30—60% din sudori dezvoltă în timp semne clinice de bronşită cronică (Brown, 1966).

4.2.6.3. PLĂMÎNUL MINERILOR DIN MINELE DE FIER

Sideroza pulmonară a minerilor din minele de fier este o pneumoconioză cu individualitate indiscutabilă şi cu o patogenie încă incomplet elucidată. Este recunoscută în multe ţări ca boală profesională (Farzaneh, 1976).

Etiologie. Agentul răspunzător este oxidul de fier inhalat timp de 10—25 de ani. Se pare că siliciul nu are nici un rol în apariţia acestei pneumoconioze, deoarece conţinutul în siliciu al straturilor de fier exploatate este sub 2%, iar plămînul siderotic nu conţine nici siliciu, nici leziuni silicotice.

Anatomie patologică. Aspectul macroscopic este de plămîn tatuat cu pete coniotice cu diametrul de 1—2 mm. Aceste particule apar la examenul histologic în ţesutul conjunctiv din jurul bronhiilor şi vaselor. Se mai adaugă o degenerescenţă emfizematoasă de tip centrolobular sau pericicatriceal în focare diseminate, modificări ale bronhiilor cu mers către stenoză sau distensie, iar ganglionii sînt transformaţi, prin particulele metalice fine şi reacţia fibroasă, în mase omogene.

Fizipatologie. Polimorfismul lezional şi prezenţa particulelor de fier în jurul bronhiilor participă la originea tulburărilor de ventilaţie. Amputaţia ramificaţiilor vasculare conduce la o restricţie a cîmpului circulator şi la apariţia unei hipertensiuni arteriale pulmonare, cu limi-

Scanned with OKEN Scanner

tarea debitului cardiac şi perturbarea metabolismului tisular prin hipoxie celulară.

Tabloul clinic nu are nimic caracteristic, în afara unei dispnee la efort şi tuse — predominant matinală sau nocturnă.

Funcţional, valorile spirografice pot fi normale sau pot exista modificări ale VEMS şi volumului rezidual. Studiul mecanicii ventilatorii arată adesea o creştere a rezistenţei căilor aeriene şi a travaliului ventilator. Diminuarea randamentului ventilator este mai evidentă după efort. Prezenţa unei hipoxemii cu normo- sau hipocapnie este relativ frecventă (Farzaneh, 1976).

Aspectul radiologic. Opacităţile siderotice, adesea de tip punctiform, sînt răspîndite în totalitatea cîmpului pulmonar. Foarte rar apar mase opace uni- sau bilateral, de obicei determinate de asocierea unei tuberculoze.

Evoluţia este variabilă, deseori de lungă durată, conducînd la apariţia insuficienţei respiratorii. Caşexia respiratorie este însă întîlnită cu cîteva luni înaintea exitusului. Uneori, evoluţia îndelungată este limitată de apariţia complicaţiilor: pneumotorax spontan, supuraţii pulmonare, insuficienţă cardiacă dreaptă, cancer pulmonar. Incidenţa mare a cancerului pulmonar la muncitorii care lucrează în minele de hematită a condus la părerea că fierul ar avea efect carcinogen (Crofton, 1975). Dealtfel, Richmond (1957) demonstrase experimental posibilitatea apariţiei sarcomului la animalele injectate cu un complex de dextran-hidroxid de fier.

Posibilităţi de apariţie a *plăminului siderotic* sau *silico-siderotic* există şi la alte grupe de muncitori din industria siderurgică, după o expunere de 10—25 de ani, şi la cei ce lucrează în minele de limonită — un oxid de fier utilizat în industria coloranţilor (Crofton, 1975).

4.2.7. HEMOCROMATOZA PRIMARĂ
(esenţială, idiopatică, familială)

Hemocromatoza primară (afecţiune descrisă anterior sub denumirea de „diabet bronzat" sau „ciroză pigmentară") este caracterizată anatomic prin depozite excesive de fier în organism şi clinic printr-o hepatomegalie — căreia i se asociază eventual o insuficienţă hepatică —, pigmentarea pielii, diabet zaharat şi adesea insuficienţă cardiacă (Cartwright, 1975).

Prima descriere a acestei boli i se atribuie lui Trousseau (1863), iar Troisier (1871) o numeşte ciroză pigmentară. Hanot (1882) descrie triada clasică a bolii — ciroză hepatică + diabet zaharat + hiperpigmentare cutanată —, iar Recklinghausen (1889) dă numele actual al bolii, considerînd că pigmentarea este consecinţa acumulării de hemosiderină şi hemofuscină, rezultate din procesele de hemoliză. Într-o serie de lucrări valoroase, publicate între anii 1927 şi 1935, Sheldon include în aspectul clinic al bolii semnele de insuficienţă cardiacă, gonadică şi suprarenală, ca o consecinţă a depozitării fierului în aceste organe. Tot el postulează ideea că hemocromatoza este o afecţiune genetică, datorită unui defect metabolic în absorbţia fierului. McCance aduce prin studiile începute

Scanned with OKEN Scanner

în anul 1937 importante contribuţii la înţelegerea patogeniei hemocromatozei, arătînd că ingestia unei doze mari de fier, sau injectarea intravenoasă de săruri de fier, sau perfuziile de sînge nu sînt urmate de o excreţie corespunzătoare de fier în urină, excesul de fier fiind depozitat în celulele SRE şi celulele parenchimatoase.

Existenţa unui tablou clinic complex, în care, pe lîngă modificările produse de dezechilibrul metabolic al fierului, este încadrată şi tetrada clinică — ciroză hepatică + diabet zaharat + pigmentare cutanată + hipogonadism ca şi aplicarea tehnicilor moderne de cercetare a metabolismului fierului au avut ca rezultat o suită de publicaţii, care au contribuit în mare măsură la găsirea unei formule terapeutice patogenice. De la dezamăgirea provocată de insuccesul insulinoterapiei şi al dietelor alimentare restrictive, s-a ajuns astăzi la realizarea unor procedee, care, în condiţii favorabile, permit să se îndepărteze cantităţi mari de fier din ţesuturile bolnavilor suferinzi de hemocromatoză.

Incidenţă. Biopsiile hepatice şi determinările fierului seric — metode de investigaţie utilizate mai frecvent în ultimul timp — au arătat că afecţiunile determinate de depozitările excesive de fier în organe sînt mult mai puţin rare decît se presupunea.

Finch (1961) considera că din 20 000 de bolnavi internaţi şi din 7 000 decedaţi, doar unul prezintă hemocromatoză. MacDonald (1960) găseşte însă 211 cazuri de supraîncărcări de fier la 25 000 de autopsii practicate în 40 de ani. Dintre acestea, 55 erau hemocromatoze, cu o incidenţă de 1 la 444 de autopsii.

Statisticile scot în evidenţă o incidenţă mult mai mare a hemocromatozei familiale la bărbaţi. Afecţiunea este, după diferite statistici, de 10—17 ori mai frecventă la bărbaţi (Walker, 1974), cu vîrsta între 35 şi 60 de ani, cu un maxim de incidenţă între 45 şi 50 de ani (Bothwell, 1975).

Frecvenţa mai mare a bolii la bărbaţi ar putea fi explicată de pierderile fiziologice de fier la femei — prin menstre sau la naşteri —, care ar împiedica procesul de tezaurizare în organe. Dacă ţinem seama de faptul că toate cazurile de hemocromatoză la femeie se întîlnesc după menopauză, acest punct de vedere este justificat.

Există încă destule şi serioase contradicţii dacă hemocromatoza este o boală genetică — defect congenital al metabolismului fierului cu absorbţie intestinală de fier anormală — sau o ciroză portală cu creşterea depozitelor de fier, ca rezultat al consumului excesiv de vin sau de alimente bogate în fier (McConnell, 1976 — vezi şi p. 145).

Aspecte genetice. Apariţia familială a hemocromatozei a fost semnalată mai ales în ultimii ani. Cercetările asupra unor serii mari de rude asimptomatice ale bolnavilor de hemocromatoză au scos în evidenţă faptul că aproape jumătate din persoanele adulte sau de sex feminin de peste 45 de ani prezentau valori foarte ridicate ale sideremiei şi ale saturării cu fier a transferinei.

Williams (1962), practicînd puncţii-biopsii hepatice la 46 de rude apropiate celor 16 bolnavi cu hemocromatoză primară aflate în observaţia sa, găseşte la 61% din colaterali o creştere importantă a depozitelor de

Scanned with OKEN Scanner

fier. O incidență asemănătoare fusese exprimată cu un an mai înainte și de Frey.

Prezența afecțiunii la două generații succesive în linie directă arată că este vorba de o ereditate dominantă, cu expresivitate și penetranță variabilă. Boala atinge mai mult sau mai puțin heterozigoții, homozigoții făcînd însă forme grave și precoce.

Dar studii recente, care atrag atenția asupra prezenței bolii mai mult la colaterali, decît la ascendenți sau descendenți și a consanguinității în anumite familii, pledează în favoarea unei transmiteri recesive autozomale, homozigoții făcînd boala clinic, iar heterozigoții nefiind decît purtătorii unor anomalii discrete în metabolismul fierului (Guillon, 1977).

Frecvența mai mare a bolii la subiecții purtători ai unor antigene HLA (A_3B_{14}) permite să se înțeleagă mai bine modul de transmitere a afecțiunii și diversitatea expresiei clinice (Bourel, 1977).

Patogenie. Hemocromatoza familială este o afecțiune care evoluează într-o lungă perioadă de timp, în care depunerile de fier ajung la cantități atît de mari, încît întrec de 5—10 ori valorile normale ale fierului total. Aceste depuneri sînt însă neuniforme, în ficat și pancreas putîndu-se întîlni o cantitate de fier de depozit de 50—100 de ori mai mare decît la normal, în inimă de 10—15 ori și de 5 ori mai mult în splină, rinichi și piele (Cartwright, 1975).

Ipotezele care încearcă să explice acumularea excesivă de fier (care vor fi detaliate în continuare) se bazează, mai ales, pe ideea unei creșteri exagerate a absorbției intestinale de fier, cu depuneri secundare, pe stocarea în organe și țesuturi a fierului rezultat din hemolizele excesive sau pe existența unui control anormal al eliberării fierului din SRE în plasmă, cu saturarea exagerată a transferinei plasmatice și depuneri masive de fier în celulele parenchimatoase (Linch, 1974 ; Schiff, 1976).

1. *Absorbția crescută de fier.* În 1935, Sheldon emitea părerea că hemocromatoza primară este datorită unui viciu metabolic ereditar, care consta într-o absorbție crescută de fier alimentar. Această teorie are valoare și în zilele noastre, cu tot progresul cercetărilor și cunoștințelor recente asupra metabolismului fierului. Timpul lung care se scurge de la debutul bolii pînă la apariția primelor semne de boală ar justifica, într-o oarecare măsură, acumularea masivă de fier printr-o absorbție zilnică excesivă. Alimentația zilnică obișnuită nu conține în medie mai mult de 15 mg fier. Considerînd că toată această cantitate de fier s-ar absorbi, diferența dintre cantitatea maximă normală de fier de depozit (1,5 g) și cea existentă în hemocromatoză (20—40 g) nu s-ar putea stoca decît în cel puțin 10—30 de ani (Bothwell, 1975).

Atît la bolnavii cu hemocromatoză, cît și experimental la animalele supraîncărcate cu fier alimentar, studiile cu ^{59}Fe administrat intragastric au arătat o absorbție crescută și o trecere rapidă a radiofierului din sînge în țesuturi (Vevera, 1966). Chiar la bolnavii la care absorbția de fier anorganic rămîne normală, cantități importante de fier alimentar continuă încă să fie absorbite (Walker, 1974). Studii kinetice la pacienții cu hemocromatoză arată de asemenea o creștere de 10—20 de ori a fierului de transport din plasmă în depozite, mai ales în ficat (Pollycove, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea absorbţiei intestinale de fier, ca şi imposibilitatea unei excreţii masive a excesului de fier absorbit explică atît stocarea masivă a fierului în ţesuturi, cît şi tulburările morfologice şi funcţionale apărute.

Cauzele creşterii absorbţiei intestinale a fierului nu sînt perfect cunoscute. Această creştere ar putea depinde teoretic de mai mulţi factori (Bourel, 1977) :

— Factori intralumenali — deficit de gastroferină sau o anomalie cantitativă ori calitativă a secreţiei pancreatice externe.

— Factori mucozali — anomalia blocajului mucazol.

— anomalie de sinteză sau de situare a feritinei la nivelul macrofagului vilozitar (poziţie extralizozomală), care ar avea un rol în absorbţia şi introducerea fierului în organism în hemocromatoza primară. Marea afinitate a ficatului hemocromatozic pentru fier a sugerat ipoteza rolului feritinei, insistîndu-se şi asupra unor tulburări genetice ale reglării metabolismului feritinei. Pînă în prezent însă, în hemocromatoza primară nu a fost semnalată nici o particularitate a feritinei (Powell, 1975).

2. *Modificări în transportul fierului.* În hemocromatoza primară, cîteva consideraţii patogenice ar justifica poate ipoteza unei anomalii calitative sau cantitative a transferinei. Dar nici hipotransferinemia, nici anomaliile de comportament antigenic al transferinei saturate nu sînt specifice hemocromatozei primare (Bourel, 1977).

3. *Hemolizele excesive.* Încercarea de a explica depozitarea excesivă a fierului în hemocromatoza primară prin creşterea cantităţii de fier circulant eliberat secundar unor hemolize excesive, aşa cum se întîmplă în anemiile hemolitice sau anemiile megalobastice, se loveşte de explicaţia patogenică a anemiei din bolile prin supraîncărcare cu fier (vezi şi p. 206). Anemia din hemocromatoză nu este determinată de distrugerea exagerată a hematiilor, ci are cu totul alte cauze. Este posibil totuşi ca hemoliza excesivă să explice supraîncărcarea cu fier din hemosiderozele secundare.

4. *Carenţele alimentare şi alcoolismul.* S-a emis şi ipoteza că hemocromatoza este o consecinţă a unor tulburări de metabolism, care conduc în ultima etapă la stocarea pigmentului feric în diferite organe. Este posibil ca restricţia de proteine alimentare să determine o tulburare a raportului fier/fosfor, cu consecinţe atît în distribuirea excesivă de fier neheminic în ţesuturi, cît şi în apariţia modificărilor structurale sau funcţionale hepatice (Gillman, 1947 şi 1959 ; MacDonald, 1965 ; Vevera, 1966).

Rolul alcoolului ca factor favorizant al hemocromatozei primare şi hemosiderozelor secundare (vezi şi p. 96) a fost pus în evidenţă de Cachin (1962), Carlton (1964), MacDonald (1966), Tyrer (1966) şi alţii. Ciroza alcoolică este adesea asociată cu o hemosideroză hepatică secundară, cu leziuni histologice asemănătoare hemocromatozei primitive, dar cu o încărcare de fier mult mai redusă. În plus, ciroza alcoolică realizează o alterare hepatică progresivă cu modificări importante ale probelor funcţionale şi semne nete de hipertensiune portală.

Cachin (1962) consideră că hemocromatoza este o consecinţă a intoxicaţiei alcoolice cronice. Această părere, împărtăşită dealtfel şi de alţi

Scanned with OKEN Scanner

autori, este demonstrată de existența hemosiderozelor secundare hepatopatiilor nutriționale și a hemosiderozelor experimentale prin dezechilibru alimentar. Alteori însă, intoxicația alcoolică nu este cauza hemosiderozelor, ci factor revelator sau agravant al unei hemocromatoze primare.

Cu toate că alcoolismul este evident în antecedentele unui mare procent de hemocromatozici (29—85,5%, după MacDonald), el nu poate constitui singura cauză a bolii. Nu este exclus însă ca alcoolismul să accelereze evoluția bolii. Astăzi, în literatura medicală sînt discutate două mecanisme de producere a hemocromatozei la alcoolici :

a) hemocromatoza cu creșterea depozitelor generale de fier, care apare la un alcoolic cronic, reprezintă o hemosideroză produsă de ciroza alcoolică ;

b) hemosideroza rezultată nu este altceva decît o agravare a hemocromatozei genetice preexistente, produsă de intoxicația cronică alcoolică.

Asocierea carențelor proteice cu alcoolismul se întîlnește frecvent în antecedentele acestor bolnavi. Pornind de la această observație, s-a provocat la animale de laborator ciroză hepatică însoțită de supraîncărcare de fier într-un timp mult mai scurt, dacă la dieta experimentală carențată în proteine se asocia și etanolul (Goldberg, 1961 ; MacDonald, 1965). Aceste experiențe atrag atenția asupra factorului alimentar în dezechilibrul absorbție-depozitare și a posibilității reproducerii parțiale la animale a hemocromatozei umane.

5. *Tulburări ale metabolismului purinic.* Între alți factori patogenici ai hemocromatozei primare, s-a discutat și rolul posibil al scăderii xantinoxidazei (Green, 1957 ; Mazur, 1965), demonstrîndu-se legătura dintre metabolismul purinic și al fierului, mediată probabil de xantinoxidaza hepatică. Prin oxidarea xantinei și hipoxantinei în acid uric, feritina este redusă în feritină feroasă, o treaptă înaintea transportului fierului din ficat. În această reacție xantinoxidaza ar acționa ca agent reductor (fig. 4-12).

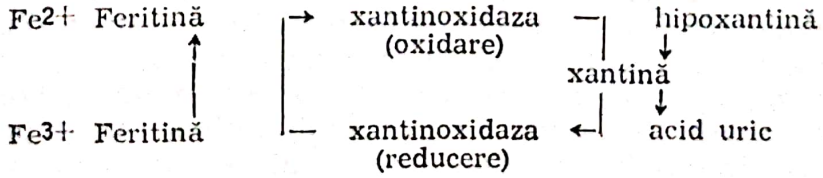


Fig. 4—12. — Rolul de verigă de legătuă între metabolismul purinei și al fierului pe care-l joacă xantinoxidaza.

Obiecția care se aduce acestei păreri este că hemocromatoza primară nu reprezintă un defect genetic heterozigot, iar combinația xantinurie-hemocromatoză este o stare homozigotă. Walker (1974) consideră că dacă se poate acorda credit acestei păreri pentru depozitele de fier din ciroză, ea nu pare să aibă nici o importanță în hemocromatoza primară. Dealtfel nici inhibiția xantinoxidazei prin allopurinol nu împiedică mobilizarea stocului de fier hepatic (Grace, 1970).

6. *Intoxicația cu cupru.* Intervenția cuprului în absorbția și utilizarea fierului în sinteza hemului sau a enzimelor feruginoase este cunoscută de mai multă vreme, avînd însă astăzi o valoare mai mult istorică.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul cuprului în tulburarea metabolismului fierului a fost studiat de Mallory, în 1921. El ajunsese la concluzia că hemocromatoza este consecința unei intoxicații cu cupru. Ciroza hepatică însoțită de pigmentări ale organelor parenchimatoase asemănătoare celor din hemocromatoză — provocată experimental de Mallory animalelor de laborator hrănite cu cantități mari de acetat de cupru — este infirmată în primul rînd de faptele clinice și de prezența cuprului în ficatul ciroticilor fără hemocromatoză sau la nou-născuții normali. De asemenea, utilizarea unei cantități imense de cupru, pentru a provoca leziunile hepatice, îndepărtează rezultatele obținute de corespondentele întîlnite la oameni.

Patogeneza unor manifestări clinice ale hemocromatozei primare, legate de supraîncărcarea cu fier.

1. *Patogeneza leziunilor hepatice.* Primul organ afectat în hemocromatoza primară este ficatul. Hepatomegalia se întîlnește într-o proporție de 93—100% din cazuri, uneori ca semn clinic izolat, fără modificări ale funcției hepatice. Dintre factorii care pot juca un rol în apariția hepatomegaliei trebuie amintiți :

a) *Rolul fierului.* Injectarea intravenoasă de ^{59}Fe și localizarea lui primară la bolnavii cu hemocromatoză au explicat concentrarea selectivă a fierului în ficat (Pollycove, 1961). Tot cercetările cu radiofier au putut lămuri creșterea cantității de fier total, ca o consecință a absorbției crescute de fier provenit din alimentație și a depunerilor excesive de fier mai ales în ficat, în lipsa oricăror modificări în masa hemoglobinei sau volumului eritrocitar. Rolul fierului în apariția hemocromatozei poate fi explicat și de rapiditatea acumulării lui la bărbați și la femeile amenoreice, față de femeile cu flux menstrual normal. Cîteva observații demonstrează că hemocromatoza nu poate avea drept singură cauză numai creșterea cantității de fier absorbite (Block, 1965 ; Guillon, 1977) :

— apariția mult mai rapidă a hemosiderozei cu încărcare mare de fier în ficat decît a hemocromatozei la majoritatea bolnavilor politransfuzați sau după alimentații excesive în fier (Kent, 1963 ; Walker, 1974) ;

— procentajul foarte scăzut de apariție a hemocromatozei cu ciroză, fibroză pancreatică, varice esofagiene și diabet zaharat la bolnavii transfuzați, ca și apariția hemosiderozei în anemiile hipocrome hipersideremice, anemiile refractare sideroblastice sau la alți bolnavi care nu au primit nici o transfuzie (Kent, 1964 ; Bourel, 1977) ;

— imposibilitatea reproducerii experimentale a tabloului clinic complet al hemocromatozei primare, chiar după o alimentație cu exces de fier timp de 2—7 ani (MacDonald, 1965).

b) *Stocarea de fier și apariția cirozei.* Acumularea de fier apare excesivă — mai ales în hemocromatozele femeilor amenoreice — în celulele parenchimatoase de la periferia lobulilor hepatici. Concentrații mai mici de fier se găsesc în celulele parenchimatoase centrolobulare, celulele Kupffer, epiteliul canaliculelor biliare sau fibroblaștii din țesutul conjunctiv. Concentrarea fierului în fibroblaștii portali apare ca rezultat al distrugerii celulelor parenchimatoase și înlocuirii lor cu țesut conjunctiv.

Pe lîngă aspectele particulare de distribuire a fierului, apar și modificări în concentrarea lui. În locul unor granule fine de feritină, cu

Scanned with OKEN Scanner

aspect de particule amorfe albastre-verzui și un diametru ce nu depășește 1μ, așa cum se văd în aspectele normale, fierul se acumulează în particule cristaline, de culori diferite (galben-aurie, verde-albastră sau negricioase) și cu diametre mult mai mari. Conversiunea din etapa amorfă în cea cristalină a putut fi demonstrată prin analiza structurii moleculare prin metode de difracție a razelor X. Forma de depozitare cristalină, prezentă de mai mult timp în țesuturi, este mai greu mobilizabilă pentru sinteza de hemoglobină comparativ cu depozitele amorfe recente de fier. Particulele cristaline de fier stocate în celulele parenchimatoase periferice sau în fibroblaștii portali sînt atît de greu mobilizabile, încît ele nu dispar nici după efectuarea unui număr impresionant de flebotomii (Block, 1965). Această mobilizare este cu atît mai dificilă, cu cît data apariției primelor semne de hemocromatoză este mai îndepărtată (Bourel, 1977).

Anomalia metabolismului fierului se poate însoți și de o tulburare a metabolismului sulfoproteinelor, cu formarea și depunerea în țesuturi a unui pigment fără fier — hemofuscina —, dar înrudit ca structură cu pigmentul feric.

Apariția tabloului complet al cirozei se face în mod gradat, datorită distrugerii treptate a celulelor parenchimatoase hepatice periferice — de către acumularea de fier în aceste celule — și înlocuirii lor cu țesut fibros. Dezvoltarea și etapele evolutive ale cirozei sînt corelate deci cu stocarea fierului în celulele parenchimatoase. Această constatare are și un corolar terapeutic — flebotomiile, care întîrzie în oarecare măsură dezvoltarea cirozei hepatice, prin eliminările succesive de fier. Biopsiile hepatice făcute la diferite intervale în cursul flebotomiilor demonstrează lipsa de progresiune a aspectelor inițiale.

Disputa cu privire la întîietatea hemosiderozei sau cirozei în tabloul clinic al hemocromatozei primare este veche (vezi și p. 145). Se poate afirma că în mod obișnuit în hemocromatoza primară, încărcarea cu fier precedă ciroza, iar ciroza, ai cărei factori etiologici sînt alcoolismul și carențele alimentare, constituie o primă etapă favorabilă dezvoltării secundare a hemosiderozei. Nu trebuie însă neglijată părerea că apariția concomitentă a cirozei și depunerilor importante de fier în ficat ar putea reprezenta o asociere sau etiologie comună, mai curînd, decît o corelație de la cauză la efect.

2. *Patogeneza interesărilor endocrine.* Aspectele endocrine sînt interpretate ca un sindrom hipofizar, iar interesările altor glande sînt secundare hipopituitarismului (Stocks, 1972). Această concepție se sprijină pe argumente clinice, histologice (imagini ale leziunilor testiculare asemănătoare celor din insuficiența gonadică de origine hipofizară) și biologice (scăderea FSH urinar, rezultatele stimulărilor prin ACTH, testul la metopiron, scăderea nivelului testosteronului plasmatic).

Fără a pune la îndoială marea frecvență a insuficienței hipofizare, nu trebuie însă exclusă și posibilitatea interesării și a altor glande.

Se pune întrebarea dacă supraîncărcarea ferică este cauză unică și exclusivă și dacă atingerea endocrină — în special cînd deficitul gonadic se manifestă precoce (pubertate tardivă, pilozitate discretă) — nu ar putea fi consecința unor anomalii enzimatice sau metabolice încă necunoscute. Ajungem astfel la discuția generală a mecanismului patogenic

Scanned with OKEN Scanner

al hemocromatozei, domeniu în care unii autori gîndesc că nu pot rezuma totul la o tulburare a metabolismului feric. Această concepție rămîne de domeniul ipotezei, avînd totuși meritul de a ține seama nu numai de fapte clinice, ci și de cîteva date biologice și anatomice, ca lipsa de paralelism constant între supraîncărcarea de fier și deficitul endocrin — mai ales pentru tiroidă, paratiroidă și suprarenale — sau deficitul glandelor periferice legate de interesarea antehipofizei.

În ceea ce privește originea diabetului, existența unei glucagonemii normale, ca și disocierea frecventă între diabet și intensitatea leziunilor histologice pancreatice sînt argumente în favoarea unei origini genetice a diabetului cu o importantă infiltrare siderotică a pancreasului (Valcke, 1977).

3. *Patogeneza interesărilor cardiace.* Punctele de vedere asupra etapelor dezvoltării interesărilor cardiace în cursul hemocromatozei primare sînt atît de diferite, încît merg de la negarea unei corelații între extensia depozitelor de fier, gradul fibrozei miocardice și alterarea funcțională miocardică (Silber, 1975) la atribuirea rolului principal în declanșarea semnelor funcționale și fizice cardiace, pigmentării anatomice cardiace (Nicolas, 1971 ; Buja, 1971). Silber (1977) merge atît de departe, încît consideră că posibilitatea de a condiționa toate simptomele cardiace de tendința de proliferare a țesutului fibros, ca un aspect independent al unei tulburări metabolice a fierului, pare pentru moment o pură speculație.

Tulburările de ritm sînt după opinia lui Loire (1977) consecința supraîncărcărilor pigmentare ale țesutului nodal. Oricare ar fi punctele de vedere actuale, există probabil și alți factori — în afara supraîncărcărilor cu fier — răspunzători de apariția aritmiilor, defectelor de conducere și insuficienței cardiace severe.

4. *Patogeneza anemiei* (pseudocarența de fier). O varietate de anemie cu caractere în parte asemănătoare anemiei hipocrome este prezentă în hemocromatoza primară. Cauza acestei anemii nu este carența de fier, ci deficitul de încorporare a fierului în hemoglobină (Bainton, 1964). Chiar după flebotomii repetate, uneori într-un număr impresionant (80—90), practicate bolnavilor cu hemocromatoză, ficatul și măduva osoasă continuă să conțină cantități excesive de fier de depozit (Block, 1965). Variațiile cantitative ale fierului plasmatic, enzimatic și mioglobinic sînt minime. O cercetare mai atentă a sideremiei, capacității totale de fixare a fierului seric, *clearance*-ului plasmatic al ^{59}Fe și a caracterelor hematiilor arată anumite particularități. Fierul plasmatic va crește cu atît mai mult, cu cît va fi mai necesară înlocuirea hematiilor pierdute după flebotomie și va scădea în cazul unei încorporări defectuoase în molecula de hemoglobină. Capacitatea totală de fixare a fierului, ca și capacitatea de fixare a fierului nesaturat cresc paralel cu scăderea fierului plasmatic. *Clearance*-ul plasmatic al ^{59}Fe va fi cu atît mai rapid, cu cît pătrunderea fierului de depozit în plasmă va fi mai lentă, iar integrarea fierului seric de către măduvă, mai activă. Discordanța dintre sinteza încetată și defectuoasă de hemoglobină și formarea hematiilor este determinată tocmai de viciul de încorporare a fierului în hemoglobină. Această părere este susținută de

Scanned with OKEN Scanner

agravarea disocierii dintre eritropoieză și sinteza de hemoglobină după flebotomii repetate.

Anemia prin falsă carență de fier, caracteristică hemocromatozei primare, este determinată deci de o slabă mobilizare a fierului, de o intensă

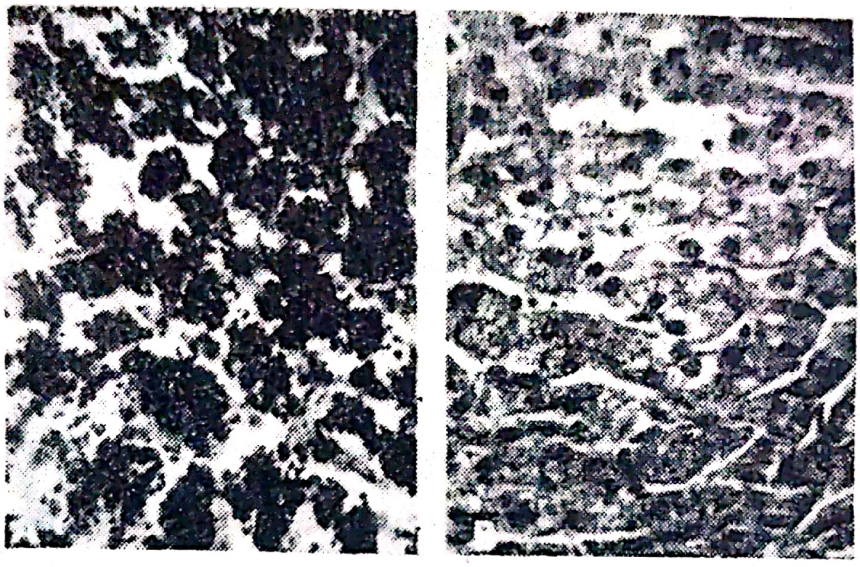


Fig. 4—13. — Secțiune microscopică într-o biopsie hepatică în hemocromatoza primară.

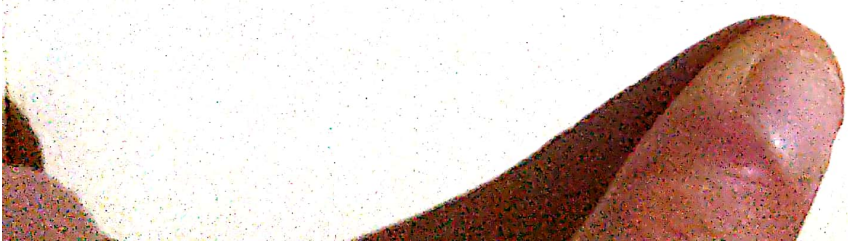
A — înainte de tratament : creștere marcată a fierului de depozit în celule parenchimatoase și ciroză ; *B* — după tratament : lipsa fierului de depozit în celulele parenchimatoase hepatice ; leziunile histologice de ciroză nu au fost modificate de tratament (după Duncan, 1965).

activitate eritropoietică medulară, cu extragerea unei mari cantități de fier din plasmă, și de formarea relativ mai rapidă a hematiilor decît a hemoglobinei.

În cursul hemocromatozei s-a observat, uneori, și o formă de anemie macrocitară de tip megaloblastic cu răspuns la acid folic, dar nu și la vitamina B_{12}. Apariția ei pare să fie legată de asocierea cirozei pigmentare cu blocarea depozitării intrahepatice a acidului folic (Bruckner, 1963 ; Smith, 1972).

5. *Patogeneza artropatiilor.* O înțelegere a patogenezei distrucțiilor articulare în hemocromatoză este adusă de observarea unei mari incidențe a depozitării de pirofosfat de calciu în cartilajul articular și de demonstrarea unei corelații între calcifierea cartilajului hialin și distrugerile articulare. Condrocalcinoza și o artropatie similară apar dealtfel și în alte boli metabolice, ca hiperparatiroidismul și boala Wilson. În cartilajul normal, o enzimă — pirofosfataza — hidrolizează pirofosfatul într-o formă mai solubilă de ortofosfat. Condrocalcinoza, la pacienții cu hemocromatoză, rezultă din inhibarea acestei enzime de către ionii feroși. În boala Wilson, efectul inhibant este datorit cuprului (Bluestein, 1976 ; Schiff, 1976).

Anatomie patologică. În *perioada preclinică* leziunile anatomopatologice sînt puțin cunoscute. Acest stadiu cu o evoluție îndelungată (5—20 de ani) este caracterizat mai mult prin prezența modificărilor



Scanned with OKEN Scanner

umorale, creşterea sideremiei şi a coeficientului de saturare a transferinei. La puncţiile-biopsie hepatice se pune în evidenţă o sideroză a celulelor hepatice, fără leziuni de fibroză.

În *perioada de stare*, stocarea continuă a hemosiderinei în organe conduce la apariţia fibrozei ireversibile.

a) *Ficatul* este — în majoritatea cazurilor de hemocromatoză primară —, mărit, cu o greutate între 2 500 şi 4 000 g, cu suprafaţa neregulată, de culoare brună-închisă. La secţiuni predomină pigmentarea intensă cu feritină, hemosiderină şi hemofuscină şi fibroza pronunţată. Pigmentul feric se depune în celulele hepatice situate mai ales la periferia lobulului, sub formă de particule fine, dispersate sau în grămezi (fig. 4-13). Imaginea electronomicroscopică a pigmentului feric — molecule de feritină sau conglomerate de hemosiderină — din citoplasma celulelor hepatice este similară celor întîlnite în cursul hemosiderozelor secundare. Încărcarea masivă cu fier — care întrece uneori de 100 de ori depozitele normale în ficat — interesează apoi şi celulele Kupffer — care sînt distruse de hemosiderină — şi capilarele capsulei hepatice (Tourneur, 1977). În hemocromatoza familială, pe lîngă încărcarea masivă cu hemosiderină, ficatul prezintă elemente caracteristice de ciroză portală. Leziunile histologice de ciroză rămîn nemodificate, chiar după flebotomii repetate şi masive, care conduc la eliminarea depozitelor de pigment din ficat.

b) *Pancreasul* prezintă, după ficat, importante modificări. De cele mai multe ori este atrofiat. Sînt prezente însă uneori şi hipertrofii pancreatice. Este prezentă o pigmentare intensă, dînd o coloraţie brună-roşiatică, asemănătoare ficatului. Încărcarea ferică este abundentă, mai ales în celulele acinilor şi insulele Langerhans — care pot fi în totalitate distruse —, macrofage, ţesutul conjunctiv (Dymock, 1972). Nu există totuşi un paralelism între gravitatea diabetului şi gradul de pigmentare a insulelor Langerhans. Fibroza perilobulară şi creşterea numărului celulelor acinoase în întîlnesc într-un procent destul de mare.

c) *Rinichii* sînt de greutate şi culoare normale. În parenchim, depozitele pigmentare sînt mai puţin abundente şi adesea prezente mai ales în epiteliul tubilor drepţi. Hemosiderina este absentă în celulele interstiţiale renale.

d) *Glandele endocrine*. Cele mai interesate de depunerea de pigment sînt : gonadele — mai ales testiculele —, hipofiza, suprarenalele şi tiroida.

Glandele genitale prezintă frecvent leziuni de scleroză şi atrofie, cu mici încărcări de fier în pereţii capilarelor. Leziunile testiculare, de intensităţi variabile, putînd ajunge pînă la dispariţia celulelor Leydig, asemănătoare celor din insuficienţa gonadică de origine hipofizară, sînt — după unii autori — răspunzătoare de apariţia manifestărilor clinice de feminizare, cu atrofii testiculare, impotenţă sexuală şi scăderea pilozităţii.

Hipofiza. Leziunile produse de încărcarea pigmentară difuză în celulele lobului anterior nu pot fi corelate după opinia lui Althausen (1966) cu manifestările de hipogenitalism din hemocromatoză.

Suprarenalele prezintă infiltraţie ferică numai în corticală, medulara fiind respectată (Tourneur, 1977). Pigmentarea cu melanină şi astenia, frecvent întîlnite în hemocromatoză, nu pot fi explicate însă numai de interesarea suprarenalelor, deoarece în bolile prin supraîncărcare cu fier

Scanned with OKEN Scanner

metabolismul apei și electroliților nu este modificat, iar glicemia prezintă valori crescute.

Tiroida conține importante depozite de fier în parenchim, asociate cu fibroză. Depozite marcate de fier se pot găsi și în *paratiroide.*

e) *Inima* este de obicei hipertrofiată, de culoare brună-închisă, flască. Depozitele de hemosiderină, uneori depășind de 2—9 ori cantitățile normale, se găsesc în miocard în toate cazurile de hemocromatoză (Loire, 1977). Pigmentul se află situat la polii nucleilor, care sînt de obicei măriți de volum. Mai pot apărea și granulații voluminoase de lipofuscină de culoare brună. Fibrele miocardice pot prezenta semne de degenerescență, mergînd pînă la dezintegrare ; uneori se produc leziuni de fibroză reticulară sistematizată sau scleroză mutilantă ce disociază fasciculele musculare.

La microscopul electronic depozitele pigmentare apar sub formă de granule abundente de hemosiderină (siderocromi), corpi reziduali de 0,5—2μ, care corespund lizozomilor perinucleari încărcați cu particule de lipofuscină și hemosiderină (pigment de uzură), și membrane osmofile concentrice (Nicolas, 1971).

f) *Stomacul.* Celulele mucoasei gastrice prezintă cantități considerabile de hemosiderină, mai ales în glandele fundice și glandele Brunen, existînd un oarecare paralelism între gradul de încărcare ferică a mucoasei gastrice și a ficatului. Foarte rar, depozitele de hemosiderină pot produce o pigmentație brună a mucoasei gastrice, vizibilă cu ochiul liber.

g) *Splina* este mărită, de culoare brună, cu reacții de perisplenită. Impregnarea cu pigment este discretă în hemocromatoza primară, spre deosebire de hemosiderozele secundare, unde apare impresionantă, interesînd celulele reticulare și macrofagele.

h) *Tegumentele* sînt subțiri, uscate, pigmentate. Hemosiderina — nu întotdeauna prezentă — apare sub formă de granule mici, difuze, în corion și în jurul acinilor glandelor sudoripare, în ansamblul tegumentelor, predominînd totuși în părțile expuse luminii.

i) *Ganglionii limfatici.* Cei mai interesați de impregnarea cu pigment sînt cei tributari teritoriilor hepatice și pancreatice. Încărcarea masivă și leziunile asociate de fibroză pot conduce la formarea imaginii de noduli fibrosiderotici.

Natura pigmentului în hemocromatoză. Supraîncărcarea masivă a depozitelor normale de fier, consecința unei absorbții excesive, depășește de multe ori de peste 10 ori cantitățile normale ale fierului total din organism sau de peste 30—50 de ori valorile fierului de depozit. Fierul absorbit în cantități excesive nu se mai poate fixa de transferină, care se găsește în totalitate legată de fierul seric, iar eliminarea lui se face în cantitate extrem de mică. Deoarece fierul ionizat nu poate circula sub această formă în sînge, el trece în țesuturi, unde este fixat de proteine, formînd un complex fier-proteină, care este depozitat. O parte din fier este fixat în țesuturi sub formă de feritină, dar cea mai mare parte a pigmentului feruginos, întîlnit în bolile prin supraîncărcare cu fier, este reprezentată de *hemosiderină* (vezi și p. 81) — un complex de hidroxid de fier și substrat proteic. În afara hemosiderinei, în hemocromatoza primară apar și încărcări de *hemofuscină* — un pigment de sulf lipsit de

Scanned with OKEN Scanner

fier —, mai ales în imediata vecinătate a epidermei și în pereții vaselor, și *melanină* — pigment derivat din metabolismul proteic, care determină nuanța brună a tegumentelor (Althausen, 1966). Creșterea melaninei în pielea celor mai mulți bolnavi de hemocromatoză este rezultatul unui fenomen local, apărut după distrugerea melanocitelor (Samitz, 1976).

Aspectul clinic. Evoluția îndelungată, caracterizată printr-o varietate de simptome, face ca precizarea diagnosticului de hemocromatoză primară să se facă destul de tîrziu, de obicei cînd majoritatea organelor exprimă o suferință funcțională, determinată de depozitările excesive de fier. În acest ultim stadiu, impregnarea cu fier a organelor este maximă, iar tulburările funcționale secundare sînt ireversibile.

Deoarece boala debutează cu tulburări metabolice chiar de la naștere, este foarte greu de stabilit momentul cînd s-a instalat. Absorbția și stocarea de fier în țesuturi sînt lente, dar continue. Primele simptome vor fi nespecifice, ele nereflectînd suferința unui anumit organ. Simptomele ulterioare vor fi sistematizate, legate de interesarea fiecărui organ.

Simptomele generale, dominante de o lungă perioadă de timp sînt : *oboseala* și *pierderea relativă în greutate.* În această fază preclinică, examenul obiectiv este negativ, iar examenele biochimice arată o hipersideremie și un coeficient de saturare a transferinei crescut. Cu timpul, apar o pigmentație a pielii, creșterea de volum a ficatului, cu manifestări clinice de ciroză hepatică, diabetul zaharat insulinodependent, hipogenitalismul, anemia, insuficiența cardiacă. Tetrada pigmentație cutanată + ciroză hepatică + diabet zaharat + hipogonadism este considerată astăzi ca semnificativă pentru hemocromatoza primară.

În această fază, bolnavul se prezintă la examenul medical, nu pentru modificările de culoare ale tegumentelor —, care pentru el pot trece neobservate —, ci pentru manifestări de insuficiență cardiacă — mai ales dispnee, — de diabet zaharat — poliurie, polidipsie —, anemie ,— fatigabilitate —, ciroză hepatică — dureri în hipocondrul drept determinate de prezența hepatomegaliei —, sau pentru impotență sexuală.

Examenul obiectiv. Tegumentele lucioase, fine, subțiri, reprezintă trăsături patologice comune acestei boli și consecințe posibile ale tulburărilor endocrine produse de supraîncărcarea ferică (Samitz, 1976). Ele sînt mai închise la culoare, prezentînd o *pigmentație cenușie-murdară* sau *brună cu reflexe metalice,* comparată cu culoarea fontei (Runcan, 1956 ; Walker, 1974), localizată mai mult pe părțile descoperite (mîini, antebrațe), mai ales pe suprafețele de extensie (față, gît, laba piciorului, gambă). Alteori, pigmentația este localizată pe organele genitale externe, în regiunea axilară sau inghinală. În afara pigmentației specifice acestei boli, pot apărea și pigmentații caracteristice insuficienței corticosuprarenale. Dar melanodermia este aproape întotdeauna atipică. Absența exagerării pigmentației la nivelul pliurilor de flexie a mîinii sau de extensie a degetelor permite diferențierea acestei pigmentații de melanodermia pură din boala Addison (Albeaux—Fernet, 1961).

Pigmentația mucoaselor, mai ales pe fața internă a obrajilor, dispusă sub formă de plăci sau la nivelul conjunctivelor, este întîlnită într-un procent de 10—15 din cazuri. La necropsii, această pigmentație este vizibilă și pe mucoasa traheii, esofagului, stomacului, duodenului, porțiu-

Scanned with OKEN Scanner

nii proximale a jejunului. Uneori, după sîngerări repetate este posibilă dispariția spectaculară a pigmentației (Walker, 1974).

Cianoza tegumentelor și a mucoaselor este prezentă într-un stadiu mai avansat al bolii, odată cu instalarea manifestărilor clinice de insuficiență cardiacă.

Părul este redus, moale, subțire, cu pigmentare azurie, în jurul foliculilor (Davies, 1972). Uneori, bolnavul prezintă o distribuție de tip feminin a pilozității sau chiar o depilare completă.

Koilonichia este adeseori prezentă (Bourel, 1970).

Apariția modificărilor *articulare,* specifice la bolnavii cu hemocromatoză, este bine individualizată și în general considerată ca o complicație a acestei boli (Dymock, 1970 ; Bywaters, 1971 ; Bluestein, 1976). Interesarea articulațiilor, adesea simetrică și progresivă, amintește mai mult aspectul unei afecțiuni degenerative articulare, decît de cel al poliartritei reumatoide și se întîlnește la peste 50% din cazurile de hemocromatoză (Christian, 1975). Sînt afectate îndeosebi articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale (Dymock, 1970 ; Walker, 1974). La două treimi din bolnavii cu artropatii, modificările întîlnite se limitează la mîini și articulația pumnului. La cealaltă treime sînt afectați mai ales genunchii și articulația șoldului (Bluestein, 1976). Semnele inflamatorii sînt minime, crizele fluxionare fugace, V.S.H. este puțin modificată. Uneori, se pun în evidență în lichidul articular cristale de pirofosfat de calciu. Se pare că prezența depozitelor ferice intraarticulare este responsabilă de apariția artritelor, ca și în alte afecțiuni care antrenează depunerea de pigmenți ferici în articulații și care prezintă și ele alterări articulare : boala Kashin-Beck, hemofilia, hemartrozele posttraumatice, sinovitele pigmentonodulare (Schumacher, 1964). Depozite de hemosiderină au fost puse în evidență, histologic, în sinoviala bolnavilor cu artropatii hemocromatozice, mai ales la cei cu evoluție îndelungată a bolii și cu repetate depleții de fier prin flebotomii (Walker, 1972).

Durerile osoase, fără a fi frecvente, sînt de obicei localizate în coloana vertebrală, oasele bazinului, stern. Uneori, pot fi atît de puternice, încît constituie simptomul dominant.

Semnele de *insuficiență cardiacă* apar într-un stadiu avansat al bolii, la un procent de 15 din bolnavi (Loire, 1977). Există, se pare, un paralelism între încărcarea cu fier a miocardului și disfuncția cardiacă (Buja, 1970). Leziunile miocardice din hemocromatoza primară evoluează în mod obișnuit în doi timpi (Goffault, 1965) :

a) Într-un prim timp, precoce, aceste leziuni au numai o traducere electrocardiografică, manifestîndu-se ca tulburări primare de repolarizare ventriculară, alungire de Q-T sau aspect de ischemie miocardică subepicardică anterioară, în general difuză, aritmie supraventriculară sau, mai rar ventriculară. Aceste tulburări nespecifice, dar evocatoare pentru suferința miocardică, apar indiferent de importanța melanodermiei.

b) În al doilea timp, apar imagini anormale ale circulației pulmonare, hipertrofie ventriculară, tulburări de conducere pe ECG și, ca stadiu final, manifestări similare celor întîlnite în insuficiența cardiacă, predominînd însă dispneea, cardiomegalia, aritmiile și emboliile. Datorită dilatării ambilor ventriculi, silueta cardiacă ia o formă globuloasă, asemă-

Scanned with OKEN Scanner

nătoare celei întîlnite în pericardita exsudativă. Simptomele de insuficiență cardiacă de tip global, cu predominanță dreaptă — galop, edeme, ficat mare și dur, turgescența jugularelor, și exsudate pleurale — se pot instala destul de rapid, uneori în decurs de cîteva zile.

De multe ori, tabloul clinic este asemănător cu cel al unei pericardite constrictive — debut progresiv și rapid, ascită cu ficat mare, revărsate pleurale, absența semnelor valvulare. Rezultatele explorărilor hemodinamice în aceste cazuri sînt similare celor întîlnite în constricțiile pericardice : creșterea presiunii de umplere ventriculară dreaptă, a presiunilor medii capilare și arteriale pulmonare și a presiunii atriale medii, tendința de egalizare a presiunilor medii ale atriului drept pînă la capilarul pulmonar.

Fenomene dureroase cu caracter anginos, accentuate în inspirația profundă, sînt adesea prezente cu cîteva zile înainte sau odată cu debutul insuficienței cardiace. Interesarea rapidă a cordului și apariția complicațiilor cardiace constituie dealtfel cauza cea mai frecventă a morții în hemocromatoza primară. Există, mai rar și numai la tineri în jurul vîrstei de 20 de ani, și posibilitatea unei instalări rapide a insuficienței cardiace inaugurale, sub aspectul unei miocardopatii de etiologie nedefinită (Loire, 1977 ; Guillon, 1977).

Manifestările de *ciroză hepatică* apar cel mai devreme. *Hepatomegalia* este considerată cel mai constant element clinic, instalîndu-se de la 25—30 de ani, într-un procent de 95—100 din cazurile de hemocromatoză (Williams, 1971). Creșterea de volum a ficatului este uniformă, masivă, difuză, marginea sa inferioară este uneori atît de dură și ascuțită, încît asemănarea cu o lamă de cuțit este evidentă. Un element semnificativ pentru hepatomegalia din hemocromatoză este — după Walker (1974) — scăderea importantă de volum a ficatului după flebotomie. Nu există hipertensiune portală, nici semne de insuficiență celulară hepatică (Guillon, 1977). *Splenomegalia* este prezentă în 50% din cazuri. Icterul, întîlnit într-un procent mai redus, este pasager și legat probabil de procesele de hemoliză. Varicele esofagiene apar uneori evident, iar sîngerările sînt mult mai rare decît în ciroza atrofică. Anorexia și diareea sînt de asemenea prezente. Celelalte semne de ciroză — stigmatele cutanate (steluțe vasculare, eritroză palmară), ascita, atrofia testiculară, ginecomastia, căderea părului — apar în perioadele tîrzii ale bolii. Ciroza este considerată o afecțiune ireversibilă, dar în hemocromatoză dispariția semnelor clinice și regenerarea celulară după venesecție sînt posibile (Powel, 1970).

Într-un procent de 7—20 din cazuri se dezvoltă *hepatomul,* marcat de o deteriorare a stării generale, scăderea ponderală, ascită și creșterea bruscă de volum a ficatului. Un semn de laborator important este scăderea bruscă a valorilor fierului seric, în absența unei afecțiuni intercurente (Walker, 1974).

Manifestările *endocrine* mai pregnante sînt :

Interesarea *gonadică* în aproape 70% din cazuri (Guillon, 1977) este marcată de aspectul infantil, la un bolnav tînăr, sau de regresiunea caracterelor sexuale — depilări, hipotrofie sau atrofie testiculară, scăderea libidoului, impotență sexuală, osteoporoză —, la adult. Hipogonadismul este foarte frecvent asociat cu insuficiența cardiacă, dar poate fi întîlnit

Scanned with OKEN Scanner

și anterior sau tîrziu după hepatita hemocromatozică (Albeaux-Fernet, 1961). El apare ca un element al formelor grave și complete ale bolii, după cum la tineri poate fi un semn inițial. La femeile adulte atingerea funcției ovariene se traduce printr-o menopauză precoce, frigiditate, depilări, regresiune mamară și atrofie genitală (Valcke, 1977).

Interesarea *corticosuprarenală* este mai puțin manifestă. Pigmentarea din hemocromatoză nu este asemănătoare cu cea din boala Addison. Astenia este explicată de leziunile hepatice, iar tensiunea arterială prezintă de multe ori valori normale.

Interesarea *hipofizară* este frecventă — 60% după Stocks (1968) —, dar electiv gonadotropă. Sînt scăzute gonadotropinele urinare și ACTH, iar răspunsul hipofizar la metopiron este absent. În cazuri rare fără hipogonadism, gonadotropinele urinare, LH și FSH plasmatic pot fi crescute pentru un timp, ceea ce traduce complexitatea interesărilor endocrine, unde deficitul gonadotrop rămîne factorul esențial (Guillon, 1977).

Interesarea *altor glande endocrine* este mai puțin evidentă. Uneori, metabolismul bazal este scăzut, dar curba de fixare tiroidiană a ^{131}I este în general normală. Interesarea *paratiroidiană* este de obicei inexistentă. În ultimul timp s-au descris 4 cazuri de hemocromatoză primară cu tablou biologic caracteristic interesărilor paratiroidiene — hipocalcemie, hiperfosforemie, reabsorbția tubulară a fosforului ridicată și hipocalciurie (Pawlotski, 1974).

Semnele clinice de *diabet zaharat* prezente la 60—80% din cazuri, de obicei la bărbați care au depășit virsta de 45 de ani, precedă într-o treime din cazuri semnele de hemocromatoză (Valcke, 1977). Aceste semne sînt clasice, mai ales pierderea în greutate, polidipsia și poliuria. De multe ori, diganosticul diabetului zaharat nu se pune pe baza semnelor clinice, care pot lipsi, ci numai pe datele de laborator. Caracterele diabetului zaharat din hemocromatoză sînt instabilitatea și rezistența relativă la tratamentul cu insulină (Walker, 1974). Alteori, se constată după insulinoterapie reveniri spectaculare ale glicemiei la valori normale, cu dispariția glicozuriei (Dymock, 1972). Diabetul zaharat secundar suprаîncărcărilor cu fier este bine tolerat de bolnavi, cu toată rezistența la insulină, dar unele dintre complicațiile diabetului, ca glomeruloscleroza, neuropatia și retinopatia, se pot instala în cursul evoluției la o cincime dintre bolnavi (Griffiths, 1971 ; Schiff, 1976).

Nota endocrină poate rămîne uneori discretă și frustă și să nu se traducă decît prin depilare, astenie, mai mult sau mai puțin importantă, și impotența sexuală. În alte cazuri, simptomatologia este mai evidentă, bolnavii prezentîndu-se ca addisonieni, eunucoizi sau cu semne nete de hipopituitarism. De notat faptul că interesările endocrine citate se întîlnesc atît la bolnavii purtători de diabet, cît și la cei nediabetici. Putem considera că interesările endocrine sînt în parte răspunzătoare de instabilitatea atît de obișnuită a acestui diabet și că ele pot favoriza apariția accidentelor hipoglicemice, atît de frecvente.

Dar există și un tip particular de hemocromatoză primară, care comportă semne de deficit poliglandular sever — formele juvenile grave sau infantile, care evoluează rapid spre moarte prin insuficiență cardiacă. Pentru autorii care admit ipoteza unei transmiteri ereditare a bolii, după

Scanned with OKEN Scanner

modul dominant, formula endocrino-hepato-miocardică ar fi apanajul homozigoților.

Examenele de laborator. a) *Sîngele.* Dozarea *fierului seric* arată valori *crescute,* chiar cu mult înaintea stadiului clinic al bolii. *Capacitatea latentă* de fixare a fierului de transferină *scade* odată cu încărcarea masivă cu fier a proteinei fixatoare. *Capacitatea totală* de fixare a fierului este foarte *crescută,* ca și coeficientul de saturare cu fier a transferinei (fig. 4-14).

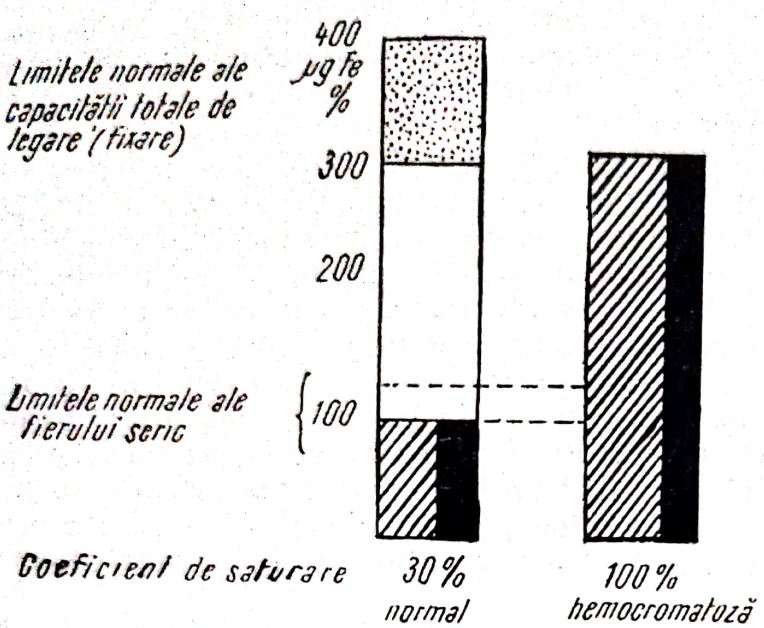


Fig. 4—14. — Limitele sideremiei, capacității totale de fixare și ale coeficientului de saturare cu fier a transferinei plasmatice, în stare normală și în hemocromatoza primară.

Scăderea cantității de transferină, însoțită de o creștere a gradului de saturare cu fier, este un indiciu mai prețios decît cercetarea sideremiei, care uneori se poate situa și în limitele valorilor normale (Wolf, 1977).

Glicemia prezintă în cazurile de hemocromatoză cu diabet franc o *creștere de peste 1,60 g‰.* Alteori, modificări ale valorilor glicemiei, care să ateste prezența unei disfuncții pancreatice endocrine, nu pot fi puse în evidență decît după efectuarea hiperglicemiei provocate. Dozarea *glucagonului* prin metoda radioimunologică indică valori normale în hemocromatoza cu diabet (Lubetzki, 1971).

Modificările metabolismului proteic sînt mult mai puțin evidente decît în cirozele atrofice. *Testele de floculare* pot fi *normale,* iar electroforeza proteinelor serice arată o scădere a α- și β-globulinelor. Uneori poate apărea o creștere a fosfatazei alcaline serice și a aminotransferazei (Walker, 1974). Comparativ cu alte forme de ciroză, modificările discrete ale metabolismului proteic par să indice un grad mai moderat de insuficiență hepatică. În stadiul avansat al bolii, prezența hipoprotrombinemiei explică, alături de trombopenie și modificările de permeabilitate, prezența sindromului hemoragipar.

Calcemia este de cele mai multe ori în limite *normale,* chiar în prezența unei intense hipercalciurii și a leziunilor de osteoporoză.

Anemia refractară la tratamentul cu fier sau, uneori, o *anemie macrocitară de tip megaloblastic* cu răspuns la acid folic (Bruckner, 1963; Greenberg, 1970; Smith, 1972) sînt de multe ori un semn inițial și revelator pentru o hemocromatoză primară.

Siderocitele sînt prezente într-un procent de 30—40. Uneori se semnalează prezența *corpusculilor Heintz-Ehrlich* intra- și extraeritrocitari.

Leucocitoza care se alătură de multe ori anemiei, însoțită de prezența unor forme tinere din seria granulocitară (metamielocite, mielocite), pune în discuție, mai ales în prezența hepato- și splenomegaliei, posibilitatea unei leucemii mieloide.

Numărul de *trombocite* este fie *crescut*, mai ales dacă s-a practicat anterior splenectomia, fie *scăzut*, cu deosebire în stadiul terminal al hemocromatozei, odată cu apariția sîngerărilor.

Examenul *măduvei osoase* la microscopul optic arată un număr *crescut* de *sideroblaști*. La microscopul electronic, acești sideroblaști apar încărcați cu granule masive de feritină.

b) *Urina. Sideruria provocată* după chelatoare arată *valori mari*, paralele cu importanța rezervelor de fier. Cu o doză de Desferal de 10 mg/kilocorp, administrată intramuscular, o persoană normală excretă prin urină în următoarele 24 de ore mai puțin de 2 mg fier. O eliminare superioară față de 2,5 mg fier corespunde unei supraîncărcări ferice patologice. Fiecare miligram peste această valoare indică o stocare de fier de 1 g (Wolf, 1977).

Glicozuria este prezentă, uneori însoțită de valori normale ale glicemiei. În alte cazuri, glicozuriile sînt moderate și tranzitorii, cu valori crescute ale glicemiei.

Hipercalciuria se întîlnește aproape în toate hemocromatozele însoțite de osteoporoză. Proba cu vitamina D_2 crește calciuria, iar proba hipercalciuriei provocate determină eliminarea a peste 90% în primele 7 ore după administrarea intravenoasă a calciului. Administrarea de androgeni în cantități mari și un timp prelungit (50 mg/zi, timp de 3—4 luni) readuce la normal valorile calciuriei, fără a avea însă nici un efect asupra osteoporozei (Delbarre, 1960).

Dozarea *17-cetosteroizilor* urinari, martori ai unor interesări gonadice, arată o scădere sub 3 mg într-un procent de 25 și sub 9 mg în restul cazurilor (Wolf, 1977).

Răspunsul suprarenal la ACTH, cercetat prin dozarea 17-cetosteroizilor și a 17-hidroxisteroizilor este paradoxal. După injectarea de ACTH, creșterea 17-cetosteroizilor este minimă sau nulă, iar valorile 17-hidroxisteroizilor sînt net crescute (Guillon, 1963).

c) *Dozarea radioimunologică a feritinei* poate furniza o evaluare a rezervelor de fier, cu o oarecare precauție de interpretare.

d) *Studiul izotopic* cu radiofier are mai mult un interes fiziopatologic decît diagnostic. El permite să se evalueze rezervele labile de fier, adică sectoarele fiziologice care se echilibrează cu plasma (Najean, 1972).

Examenul radiologic al articulațiilor arată imagini diferite, în general paralele cu evoluția clinică. De obicei sînt interesate articulațiile metacarpofalangiene 2 și 3, sub formă de chisturi subcondrale cu imagini bine conturate în ambele capete ale articulațiilor (Bluestein, 1976). Spațiile articulare îngustate prin distrugerea cartilajului, adesea asociate cu osteofite pe marginile articulațiilor, apar ca trăsături caracteristice unui mare număr de articulații interesate.

Radiografiile *osoase* arată, uneori, imagini de decalcifiere osoasă, interesînd mai mult vertebrele și oasele bazinului, care pot conduce — chiar după un accident minim — la apariția fracturilor (Delbarre, 1960).

Scanned with OKEN Scanner

Clarificări ale imaginii osoase, încadrate de o zonă mai opacă, sau prezența consecințelor eventuale ale decalcifierilor ca : tasări ale corpurilor vertebrale, fracturi, aspecte de condrocalcinoză, diverse anomalii radiologice care afectează placa subcondrală — condensări, eroziuni neregulate — sau aspecte microgeodice ale extremităților scapulohumerale sau coxofemurale indică de multe ori gradul de severitate a afectării osteoarticulare (Christian, 1975 ; Guillon, 1977).

Decalcifierea osoasă, comparabilă cu cea instalată la eunuci, pare să reprezinte un caz particular de *osteoporoză endocrină* prin deficit de secreție de androgeni. Această decalcifiere nu rezultă nici dintr-o carență de aport sau absorbție de calciu, nici prin insuficiența hepatică, care apare destul de tîrziu în evoluția hemocromatozei. Ipoteza după care osteoporoza din hemocromatoză este legată de carența de androgeni testiculari apare cu atît mai posibilă, cu cît excreția calcică diminuă după tratamentul endocrin (Delbarre, 1960).

Biopsii. Punctia-biopsie hepatică sau a *mucoasei gastrice* pune în evidență gradul de încărcare cu fier, ca și stadiul evolutiv al leziunilor sclerogene. Prezența fierului în celulele epiteliale ale glandelor sudoripare ale pielii — evidențiată prin *biopsia acesteia* — arată mai mult excreția eficientă prin transpirație, decît gradul de încărcare cu fier a tegumentelor.

Biopsia osoasă arată imagini de *osteoporoză* comună, cu rarefacții și subțierea traveelor spongioase osoase, adesea cu fracturi, raritatea osteoblaștilor și transformarea adipoasă a măduvei (Delbarre, 1960). Există și posibilitatea asocierii aspectelor de osteomielosclerozăă (Popa, 1966).

Biopsia sinovialei genunchiului pune în evidență depozite intracelulare de hemosiderină, dar fără prezența aspectelor inflamatorii, sau de proliferare a sinovialei. Aceste caractere diferențiale conferă individualitate manifestărilor articulare specifice hemocromatozei, care nu se întîlnesc în cursul poliartritei reumatoide (Schumacher, 1964).

Manifestările clinice și de laborator produse de supraîncărcarea cu fier în hemocromatoza primară pot fi urmărite în fig. 4-15.

Forme clinice. În afara *formei comune* descrise, pot apărea și forme *grave,* cu interesare endocrină și cardiacă severă (sindromul endocrino-hepato-cardiac De Gennes și Royer de Véricourt), la persoane între 20 și 25 de ani, ca și forme *fruste,* discrete, depistate cu ocazia unei anchete familiale la persoane de peste 50 de ani (Guillon, 1977).

Diagnosticul hemocromatozei primare se punea de obicei foarte tîrziu, cînd tabloul clinic era constituit. Astăzi, acest diagnostic trebuie pus într-un stadiu cît mai precoce și luat în considerație la toți bolnavii cu hiperpigmentație cutanată, chiar la vîrste între 15 și 20 de ani, sau la cei ce prezintă asocierea cirozei hepatice hipertrofice cu diabetul zaharat, cu sau fără pigmentație. Bolnavii de hemocromatoză pot fi depistați cu mult înaintea „diabetului bronzat". Cea mai corectă metodă pentru depistarea formelor inaparente este, indiscutabil, puncția-biopsie hepatică, dar această metodă nu poate fi utilizată pentru depistare într-o anchetă genetică. Dozarea fierului seric și determinarea coeficientului de saturare a transferinei au numai valoare orientativă, deoarece sînt supuse unor variații cantitative importante la oamenii normali și unor va-

Scanned with OKEN Scanner

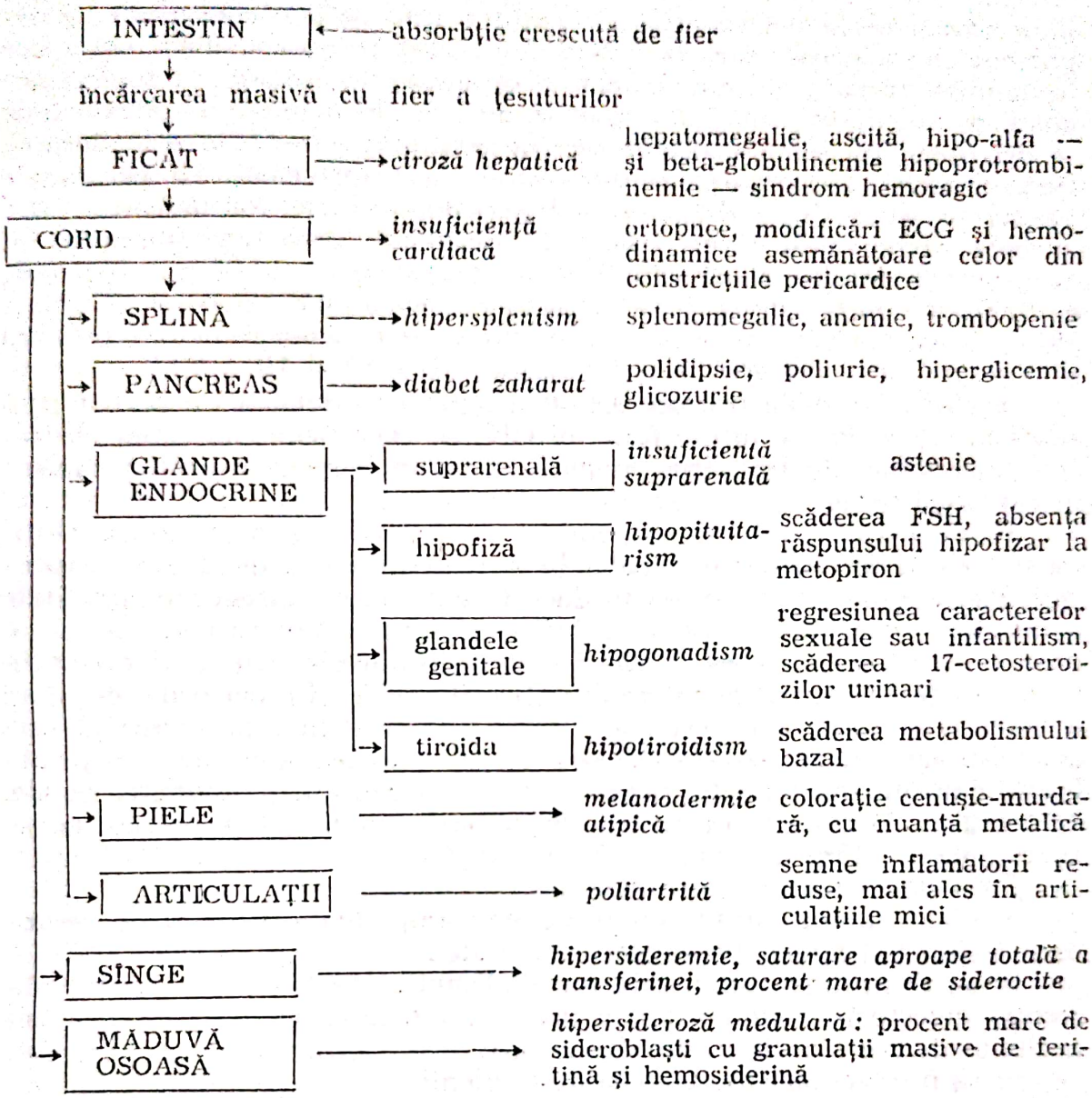


Fig. 4—15. — Schema tulburărilor produse de supraîncărcare cu fier în hemocromatoza primară.

riații și mai mari în hemocromatoze. Testul sideruriei provocate după desferioxamină, chiar în prezența unui răspuns minim, ca și ancheta familială sînt foarte importante pentru diagnostic.

Diagnosticul diferențial se adresează cu prioritate deosebirii formelor primare de cele secundare cu ciroză. Cîteva nuanțe clinice — severitatea atingerii cardiace, diabetul insulinodependent, hepatomegalia și semnele endocrine apărute din tinerețe — sau etilismul cronic, ficatul atrofic, sideruria moderată după substanțe chelatoare orientează diagnosticul diferențial către un sens sau altul (Paraf, 1977) (vezi și tabelul 3-IX).

Ancheta familială are rolul de a stabili dacă un bolnav de hemocromatoză prezintă o formă secundară sau primitivă. Descoperirea

altor cazuri de hemocromatoză în familia unui bolnav reprezintă un argument în favoarea unei boli genetice. Cînd hemocromatoza nu apare în familie, trebuie insistat asupra unor elemente izolate, ca pigmentări cutanate sau diabet zaharat la rudele directe ale bolnavului. Acolo unde se descoperă un semn evocator, se vor continua cercetările prin dozarea fierului seric și a capacității de saturare a transferinei. La persoanele tinere, cu semne de androgenie și hipersideremie, se vor descoperi la o anchetă atentă multe forme fruste sau de debut. Dacă hipersideremia nu este însoțită de alte semne clinice, este indicată puncția-biopsie hepatică, evitîndu-se temporizarea pînă la apariția leziunilor viscerale (Guillon, 1977). O legătură statistică a fost stabilită între hemocromatoza primară și posesorii unor antigene ale sistemului HLA-A3 și HLA-B14.

Ancheta familială precoce are avantajul unei depistări a bolilor prin supraîncărcare ferică într-o fază inițială, în care beneficiul unei sustrageri apreciabile de fier prin sîngerări este net superior unui tratament într-o etapă tîrzie.

Prognosticul este dependent de forma clinică și faza evolutivă în care a fost depistată boala. În stadiul inițial, intervenția terapeutică, mai ales flebotomiile, poate duce la eliminarea aproape în totalitate a fierului stocat, fără a avea însă influență asupra modificărilor de fibrozare viscerală și, mai ales, a insuficienței pituitare, artritelor și predispoziției de dezvoltare a hepatomului (Schiff, 1975). În perioada de stare a bolii, cînd toate manifestările clinice sînt prezente, prognosticul este grav sau agravat de asocierea alcoolismului. Moartea se produce în primii 5 ani, datorită insuficienței hepatice, unor complicații pulmonare, renale, hemoragice (Bothwell, 1975) sau dezvoltării carcinomului primar hepatic ce apare la 15% din bolnavi (Schiff, 1976).

Tratamentul își propune :

a) să amelioreze printr-un tratament simptomatic tulburările secundare disfuncției diferitelor organe interesate ;

b) să controleze tulburările metabolismului fierului, fie blocînd absorbția digestivă a metalului, fie provocînd eliminarea progresivă a depozitelor de fier stocate în diferite organe ;

c) să prevină apariția bolii la descendenți.

Depozitarea excesivă de fier în organe și apariția progresivă a tabloului clinic al hemocromatozei primare pot fi întrerupte prin utilizarea a patru variante terapeutice :

1. Restricția dietetică a fierului
2. Flebotomiile
3. Agenții chelatori
4. Extractele glandulare.

1. *Restricția dietetică a fierului* ar fi justificată de faptul că una din cauzele apariției bolilor prin depozitare de fier este excesul ingerării de fier alimentar. Cantitatea mare de fier existentă în hemocromatoze este, de cele mai multe ori, rezultatul unei absorbții excesive.

S-a considerat că asocierea unui regim alimentar cu un conținut redus de fier ar condiționa eficacitatea tratamentului cu substanțe chelatoare. Precauțiile luate prin suprimarea legumelor verzi, fructelor, cărnii de vacă și a băuturilor alcoolice, mai ales vin, nu au dat rezultate mai

Scanned with OKEN Scanner

bune, deoarece absorbția intestinală a fierului nu era influențată de alimentație, decît atunci cînd cantitățile de fier erau excepțional de mari. Alimentația obișnuită care conține în medie 10—15 mg fier zilnic nu modifică rezultatele terapeutice. Din aceeași cauză, cei mai mulți autori nu consideră necesară asocierea unei alimentații dietetice.

2. *Flebotomiile.* Cele mai sigure metode de a reduce fierul de depozit — mai ales cînd predomină ciroza sau insuficiența cardiacă — sînt flebotomiile masive (Easley, 1972; Crosby, 1974). Fiecare sîngerare de 500 ml va antrena eliminarea a 200—250 mg fier (considerînd că fiecare gram de hemoglobină conține 3,38 mg fier). Este evident că o eliminare totală de 50—100 l sînge va conduce la scăderea considerabilă a fierului de depozit pînă la cantități normale.

Bolnavii cu afecțiuni prin depozitare excesivă de fier, mai ales cei tineri, tolerează în mod obișnuit sîngerări pînă la 2 l pe lună, fără a le tulbura continuarea activității. Aceasta înseamnă o eliminare anuală de 24 l sînge, adică 12 g fier. În acest ritm, stocul de fier se epuizează în 10—20 de ani (Darnis, 1977).

Cantitatea de hemoglobină trebuie menținută la 10 g/100 ml sînge, cînd bolnavul nu este spitalizat. Uneori, bolnavii manifestă amețeli, dacă a doua sîngerare este făcută la un timp prea scurt. Reapariția acestui simptom și la sîngerările ulterioare trebuie corectată prin administrarea perfuziilor cu plasmă, care vor preveni dealtfel și hipoproteinemia.

Încercarea de tratament prin flebotomii al bolilor prin supraîncărcare de fier asociate cu tulburări ale sintezei de hemoglobină este limitată de manifestările clinice ale bolnavului. Flebotomiile masive pot fi utilizate și în aceste asocieri, dar numai pînă cînd apar manifestări evidente de carență de fier — o concentrație redusă a hemoglobinei pe hematie, scăderea cantitativă a fierului seric, capacitatea de saturare a fierului redusă și reticulocitopenie. Cînd se ajunge în această situație, aproape trei sferturi din depozitele de fier au fost eliminate. Se pot continua apoi sîngerările, dar în cantități mult mai reduse, pînă cînd se obține o normalizare a coeficientului de saturare a transferinei. În acest moment, puncția-biopsie hepatică va fi edificatoare. Ulterior, 4—5 flebotomii pe an sînt suficiente pentru a menține constante valorile fierului de depozit (Hofstetter, 1974).

În cazul apariției unei anemii macrocitare moderate, corectarea se face cu acid folic și vitamina B_{12}. În cursul flebotomiilor pot apărea două incidente posibile: ulcerul duodenal și tulburări osteoarticulare dureroase (Darnis, 1977).

Rezultatele flebotomiilor sînt favorabile, ameliorînd starea generală și conducînd la regresia melanodermiei, hepatomegaliei, insuficienței cardiace hemodinamice și insuficienței gonadice. Diabetul este mai puțin influențat de sîngerări.

3. *Agenții chelatori.* Tratamentul medical al hemocromatozelor și hemosiderozelor a devenit mult mai eficace, datorită descoperirii și utilizării unor medicamente ce au proprietatea de a extrage fierul: desferioxamina (DF), utilizată sub formă de metansulfonat, și sarea monocalcică și trisodică a acidului dietilentriaminpentaacetic ($CaDTPA\text{-}Na_3$).

Scanned with OKEN Scanner

Desferioxamina B (DF). Din culturile de *Streptomyces pilosus* s-a izolat un nou antibiotic ce conţine fier — ferimicina — şi un derivat asemănător ferimicinei conţinînd o cantitate dublă de fier, dar lipsit de orice activitate antibacteriană — *ferioxamina.* Acest produs nou a fost experimentat iniţial la animale, asociat cu ^{59}Fe. Rezultatele au arătat că fierul prezent în ferioxamină era puternic fixat, complexul nemanifestînd nici o tendinţă de reţinere în organism, fiind în totalitate eliminat prin rinichi. Plecînd de la aceste fapte, s-a izolat o ferioxamină fără fier — compus care posedă o activitate crescută pentru fier —, care a primit numele de *desferioxamina B,* prin intermediul căreia se poate obţine o eliminare de fier prin rinichi în afecţiunile caracterizate printr-o stocare patologică de metal.

Chimic, acest produs este un derivat filamentos de acid trihidroxamic. Teoretic, 100 mg clorhidrat de desferioxamină B sînt capabile de a fixa 9,3 mg fier trivalent. Greutatea moleculară a complexului fier-desferioxamină este de 613, ceea ce îi permite difuziunea şi eliminarea rapidă prin rinichi. Acest produs respectă toţi electroliţii plasmatici şi toate oligoelementele metalice, captînd electiv depozitele anormale de fier hemosiderinic (Popescu, 1964 ; Pollack, 1976).

Primele încercări de tratament s-au făcut cu clorhidrat de desferioxamină B, administrat în injecţii intramusculare (Albahary, 1965). În ultima vreme se utilizează mai des *metansulfonatul* de desferioxamină *(Desferal),* prezentat în fiole de 2 ml conţinînd 500 mg. Doza utilă este de 500—1 000 mg/zi, administrată fie pe cale intravenoasă în soluţie fiziologică, fie pe cale intramusculară, în medie 5 zile pe săptămînă (Darnis, 1977). Produsul este mult mai activ în cazul administrării intramusculare.

Excreţia maximă de fier are loc între 6 şi 12 ore de la administrarea DF. Aproximativ 2/3 din ferioxamina formată intracelular trece în plasmă pentru a fi excretată prin rinichi, iar 1/3 este excretată prin bilă în materiile fecale (Harker, 1968). Extragerea fierului este independentă de turnoverul metalului reticuloendotelial sau de catabolismul hematiilor (Smith, 1972). Desferioxamina pătrunde în celulele hepatice, de unde extrage fierul. Apare posibilă o diferenţiere între cele două locuri de depozitare a fierului — reticuloendotelial şi parenchimatos —, deoarece la bolnavii cu supraîncărcare ferică reticuloendotelială şi mare saturare cu fier a transferinei nu se excretă o mare cantitate de fier extras. Deşi există oarecare corelaţie între depozitele totale de fier şi excreţia metalului extras, ea apare specifică pentru fierul parenchimatos hepatic şi mai puţin evidentă pentru depozitul de fier reticuloendotelial (Harker, 1968).

Acţiunea de îndepărtare a fierului prin rinichi de către DF este limitată de nivelul transferinei nesaturate. Agenţii chelatori cu greutate moleculară mică, capabili de a forma complexe ternare cu transferina şi fierul feric, pot facilita un transfer rapid al fierului din transferină spre DF (Pollack, 1976).

Asocierea clorurii de amoniu sau acidului clorhidric potenţează eficacitatea chelatorului (Walsh, 1965).

Determinările zilnice ale sideremiei şi sideruriei sînt obligatorii pentru prima perioadă a tratamentului, fiind indicatori preţioşi în stabi-

Scanned with OKEN Scanner

lirea primelor doze, care pot urca pînă la 2 g/zi, ca și a dozelor de întreținere.

Tratamentul de întreținere se face în mod intermitent, 500 mg/zi, 5—6 zile pe săptămînă (Modell, 1974) sau 10 zile, cu pauze de 5 zile. Uneori, tratamentul cu chelatori trebuie continuat cu flebotomii, după care administrarea de DF se poate repeta. Tratamentele asociate — sîngerare + DF — nu dau rezultate bune, deoarece sîngerările diminuă acțiunea DF.

În general, administrarea intramusculară de DF este lipsită de nocivitate. La unii bolnavi se semnalează însă apariția unui eritem cutanat pruriginos, grețuri, vărsături, alterări ale tabloului sanguin, dureri lombare și usturimi în timpul micțiunilor, determinate de sideruria crescută.

Ca DTPA Na_3 (sarea monocalcică și trisodică a acidului dietilentriaminpentaacetic) și *Ca EDTA* Na_2 (calcitetracematul disodic) au fost utilizate cu scop chelator pentru metale grele, mai ales pentru plumb, nichel, zinc, mangan, fier (Martin, 1963). Studiul cu ^{59}Fe, ca și constantele de stabilitate au arătat că DTPA este mult mai activ decît EDTA. Utilizat de mai mulți autori în tratamentul siderozelor, fie în perfuzii intravenoase de 1—4 g/zi, fie pe cale intramusculară, DTPA a condus la eliminări urinare de fier care au depășit, după opinia multora dintre ei, 100 mg/zi (Figueroa, 1961 ; Brick, 1964).

Aceste eliminări crescute pot produce însă alterări tubulare renale, cu atît mai pronunțate, cu cît chelatorul antrenează o eliminare mai mare de fier (Albahary, 1965). Pentru a evita dezavantajele semnalate se poate administra DTPA în cure discontinue, sau se asociază sîngerările — cu rezultate mai puțin evidente, din cauza opririi efectului chelatorului de către sîngerare —, sau se prescrie un tratament asociat cu DF (2 zile pe săptămînă, cîte 1 g DTPA intramuscular sau intravenos, 5 zile cîte 1 g DF intramuscular, cu pauză de 7 zile după 3 săptămîni de tratament). După astfel de tratamente, în unele hemocromatoze primare și hemosideroze secundare, se obțin, pe lîngă o eliminare crescută de fier prin urină, și diminuarea hepatalgiilor, melanodermiei și influențe favorabile asupra diabetului. Cu toate rezultatele înregistrate, unii autori sînt de părere că DF — chelator specific de fier — are indirect și o activitate de întîrziere a procesului sclerogen care însoțește acumularea de fier în țesuturi, proprietate inexistentă la DTPA (Barry, 1974).

4. *Extractele glandulare.* Cea mai mare parte a bolnavilor de hemocromatoză cu manifestări endocrine fruste sau evidente beneficiază de tratament cu *testosteron* (Valcke, 1977). Cu toate că s-au obținut rezultate excelente și cu gonadotropina corionică, marea majoritate a autorilor rămîn fideli testosteronului, prescris în mod obișnuit în injecții intramusculare periodice, în doze forte de 200—250 mg, sub forma unor produse cu acțiune prelungită. Această indicație nu are în mod cert nici un efect favorabil asupra metabolismului feric, dar corijează astenia. Steroizii anabolizanți sînt de asemenea eficace, însă în parte inferiori testosteronului.

Cînd apar manifestări clinice și biologice de insuficiență corticosuprarenală, este important să se instituie tratamentul hormonal substitutiv. Acest tratament nu are ca scop suprimarea creșterii sau reducerea riscu-

lui accidentelor hipoglicemice, dar pune bolnavul la adăpost de pericolul crizei de insuficiență suprarenală acută.

5. *Alte tratamente.* De curînd, Rachmilewitz (1976), considerînd că modificările citologice produse de supraîncărcarea cu fier sînt similare celor găsite în deficitul de vitamină E, propune administrarea acestei vitamine. Vitaminei C i se atribuie de asemenea un rol în mobilizarea fierului din feritină într-o formă catalitică cu greutate moleculară mică, ca și în stimularea unei marcate creșteri a peroxidării lipidelor în ficat, inimă și rinichi (Wills, 1972). Dealtfel, deficitul de acid ascorbic este evident, mai ales, la pacienții cu hemocromatoză ce prezintă osteoporoză (Wapnick, 1971).

Concluzii terapeutice. Scopul tratamentului bolilor prin supraîncărcare cu fier nu trebuie să fie redus numai la scăderea fierului de depozit, ci în primul rînd trebuie să se aibă în vedere ameliorarea simptomelor clinice și revenirea la normal a testelor funcționale specifice fiecărui organ. Ameliorarea poate începe într-un timp scurt de la aplicarea tratamentului sau poate întîrzia ani de zile, după depleția fierului de depozit.

Este necesară întreținerea terapiei antidiabetice prin continuarea administrării insulinei, ca și a controlului funcției hepatice și cardiace. Tratamentul afecțiunii hepatice este mai mult dietetic, recomandîndu-se cantități mai mari de proteine și glucide. Insuficiența cardiacă se tratează cu preparate digitalice, diuretice, antiaritmice, recomandîndu-se reducerea ingestiei de lichide și sodiu.

Gradul ameliorării depinde de progresiunea proceselor de fibroză prezente în diferite organe, deoarece fibroza reprezintă un proces ireversibil, care nu răspunde nici unei terapii. Bolnavii care prezintă o creștere a fierului de depozit neînsoțită de procese de fibroză beneficiază de rezultate mult mai bune, indiferent de agresivitatea tratamentului, decît cei la care s-au pus în evidență modificări histologice ireversibile.

4.2.8. HEMOCROMATOZA BANTU

Este o afecțiune limitată la populația Bantu din Africa de Sud. Apare ca o consecință a absorbției crescute de fier, printr-o alimentație bogată în acest metal și pregătită în vase de fier. Se adaugă și consumul cronic al unei băuturi alcoolice denumite Kaffir, subnutriția și carența de vitamină C — care limitează mobilizarea rezervelor de fier (Wapnick, 1970). Cantitatea de fier alimentar poate depăși 200 mg/zi. Studii anatomopatologice au arătat că ficatul conține mai mult de 8 g fier/100 g țesut uscat (Grace, 1974).

Se însoțește rar de ciroză, supraîncărcarea de fier interesînd mai ales țesutul RE (splină, celule Kupffer, celulele parenchimatoase, periportale, măduva osoasă).

4.2.9. HEMOSIDEROZELE POSTTRANSFUZIONALE

Împreună cu hemosiderozele apărute după administrări prelungite de fier alimentar sau parenteral, hemosiderozele după transfuzii masive și continue de sînge alcătuiesc cele mai semnificative exemple de hemosi-

Scanned with OKEN Scanner

deroze secundare. Dacă în hemosiderozele nutritive sau terapeutice orale stocările de fier tisular sînt explicate de absorbția excesivă intestinală a acestui metal, mai ales cînd se asociază și o alimentație carențată în proteine, în hemosiderozele posttransfuzionale încărcarea tisulară cu fier rezultă atît din aportul masiv de fier prin transfuzii, cît și din absorbția crescută a acestui element, determinată de o încetinire a ritmului eritropoiezei. Stocarea de fier în țesuturi întrece de multe ori cantitatea de fier provenit din perfuzii. Explicația acestor depozitări excesive nu poate fi dată decît de asocierea unei absorbții masive de fier alimentar și de stocarea fierului hemoglobinic al bolnavului, neutilizat integral pentru eritropoieză.

Într-un prim stadiu, fierul rezultat din distrugerea hematiilor transfuzate se depune în celulele RE, mai ales în splină și ficat, urmînd o distribuție aproape similară hemocromatozei experimentale (vezi p. 141). Numai un mic procent din fierul hemoglobinic este eliberat în plasmă, iar cea mai mare parte din el intră în compușii de depozit. Deși turnoverul fierului plasmatic este scăzut, concentrația plasmatică a fierului este crescută și o mare parte din cantitatea de fier este depozitată în celulele parenchimatoase (Botwell, 1962). Hemosideroza parenchimatoasă va fi mai marcată după transfuziile de sînge efectuate în cursul anemiilor refractare, datorită unei eritropoieze ineficiente, dar cu măduvă hiperactivă. În aceste cazuri o mare parte din fierul hemoglobinei transfuzate este imediat eliberat în plasmă, iar turnoverul fierului plasmatic va crește considerabil. Depozitarea fierului în parenchim va fi accelerată, deoarece mișcarea fierului prin sectorul plasmatic este foarte extinsă. Se mai adaugă apoi absorbția excesivă de fier din intestin și, deși fierul intră în sistemul venos portal și trece prin ficat înainte de a intra în circulația generală, o parte este captat imediat de celulele parenchimului hepatic, mai ales cînd transferina este suprasaturată (Linch, 1974).

Într-o etapă ulterioară, la stocarea de hemosiderină se adaugă și modificările fibroase, dînd secțiunilor histologice un aspect greu de deosebit de cel din hemocromatoza primară. Totuși, procentajul hemosiderozelor cu ciroză hepatică, fibroză pancreatică și diabet zaharat după transfuzii este destul de scăzut (5%) (vezi și tabelul 3-IX) la bolnavii transfuzați cu măduvă hipoplazică —, dar foarte crescut la pacienții cu anemie refractară cu măduvă hiperplazică și care au primit în medie 100 de transfuzii (84%) (Finch, 1962).

Modificările fibroase — hepatice, pancreatice etc. — sînt generate în primul rînd de alterările celulare produse de supraîncărcarea cu fier (Tourneur, 1977). Nu este exclusă însă nici participarea anemiei — pentru care dealtfel se fac transfuziile cu sînge —, prin alterarea celulelor centrolobulare hepatice produsă de hipoxie, și nici a hepatitei virale favorizate de aceste transfuzii. Bruckner (1963) atrage atenția asupra frecvenței cirozei hepatice apărute după hepatita virală post-transfuzională. În aceste cazuri este posibilă depunerea secundară de fier pe un țesut hepatic compromis de modificările scleroase.

Oricum, există un complex de factori în apariția acestor leziuni histologice similare hemocromatozei primare și care exclud încercarea

Scanned with OKEN Scanner

unor autori de a le explica numai prin depunerea pasivă a fierului în țesuturi anterior fibrozate.

Media de vîrstă la care se întîlnesc hemosiderozele posttransfuzionale este mai redusă decît în hemocromatozele primare (35 de ani), deoarece indicațiile transfuziilor de sînge în raport cu vîrsta sînt foarte laxe — de la copilul nou-născut și pînă la vîrste foarte înaintate.

Ca și în hemocromatoza primară, bărbații fac mai des acest tip de hemosideroză. Explicația protejării femeilor prin pierderile fiziologice de sînge are o valoare mai redusă, aportul de fier prin sîngele transfuzat depășind cu mult pierderea ciclică de fier, fiecare flacon de sînge transfuzat introducînd și fixînd în medie 100 mg fier/200 ml sînge.

Manifestările de hemosideroză posttransfuzională apar mult mai repede decît în alte forme de hemosideroză secundară (Katz, 1970), în medie după 1—3 ani de la inițierea politransfuziilor. Evoluția accelerată spre hemosideroză este condiționată de numărul de transfuzii, volumul total de sînge transfuzat și de distanța în timp. De obicei, manifestările clinice de hemosideroză posttransfuzională apar după un aport mediu de 15 g fier provenit din 30—50 de transfuzii de sînge. Cazurile cele mai frecvente de hemosideroză posttransfuzională se semnalează printre bolnavii cu hemopatii maligne, care necesită un tratament prelungit cu sînge. În ultima vreme, din cauza utilizării excesive a transfuziilor de sînge în anemiile hemolitice cronice, s-au semnalat cazuri de hemosideroză și la copii. Sideremia este crescută și se constată depuneri de fier în special în ficat, piele, pancreas, miocard și glandele endocrine și o simptomatologie asemănătoare cu cea întîlnită în hemocromatoza primară a adultului (Fanconi, 1965).

Semnele clinice. În hemosideroza secundară posttransfuzională semnele clinice sînt destul de reduse, de cele mai multe ori diagnosticul punîndu-se la necropsie. Hepatomegalia progresivă în timpul tratamentului prelungit prin transfuzii este singurul semn care trebuie luat în considerație. Diabetul zaharat este de obicei absent, iar pigmentația cutanată mai puțin frecventă decît în hemocromatoza primară. Splenomegalia, uneori prezentă, este un semn clinic mai degrabă al bolii de bază, decît al supraîncărcării cu fier.

Diagnosticul este ușor de pus, dacă la un bolnav politransfuzat apar creșterea progresivă de volum a ficatului, creșterea valorii fierului seric, a capacității totale de fixare a fierului, aspectul diabetic al curbei hiperglicemiei provocate și pigmentații cutanate de dimensiuni diferite pe un fond brun. Este mai importantă însă depistarea precoce a acestei boli, deoarece, odată instalată, hemosideroza răspunde greu sau nu este influențată de tratament.

Tratamentul este mai dificil de condus decît în hemocromatoza primară. Boala de bază — pentru care bolnavul a fost transfuzat — contraindică flebotomiile, iar continuarea administrării de sînge este prohibită de apariția hemosiderozei. Administrarea de ferochelatoare este urmată de o excreție urinară de fier mai redusă decît în hemocromatoza primară.

Deoarece prezența hemosiderozelor secundare este în creștere, este mai prudent a preveni apariția lor, prin aplicarea justificată și rațională

Scanned with OKEN Scanner

a feroterapiei orale, parenterale sau a transfuziilor de sînge, decît a se aştepta rezultatele unor încercări nereuşite de tratament după apariţia bolii.

4.2.10. HEMOSIDEROZELE DUPĂ DERIVAŢIE PORTO-CAVĂ

Mai mulţi autori au semnalat posibilitatea apariţiei unei sideroze, adesea însoţită de diabet, după derivaţie porto-cavă (Schaeffer, 1962 ; Leger, 1965 ; Doberneck, 1965 şi 1970 ; Conn, 1972). Această supraîncărcare ferică, localizată difuz sau numai în parenchimul hepatic, este considerată o formă clinică de hemosideroză secundară. Determinările cantitative ale fierului de depozit hepatic au arătat valori între 2,5 şi 3,3 g (Becker, 1972), mai reduse decît în hemocromatoza primară, dar de cîteva ori mai mari decît la normali.

Tipul de anastomoză practicat — porto-cavă termino-laterală sau latero-laterală, spleno-renală, omfalo-renală sau mezenterico-cavă — pare să aibă un rol favorizant în apariţia acestei sideroze. Dezvoltarea unei hemosideroze după o intervenţie în care ficatul este ocolit sugerează că acest organ are un rol în reglarea normală a absorbţiei fierului, lăsînd chiar cîmp liber observaţiei că în hemocromatoza primară anomalia ar putea fi mai degrabă în ficat, decît în intestin.

Experimental, prin scăderea hematopoiezei, derivaţia porto-cavă provoacă o punere în rezervă a fierului neutilizat în parenchimul hepatic, sub formă de hemosiderină (Doberneck, 1965).

Încercarea de a considera această sideroză ca o formă particulară de hemosideroză secundară este criticată de Barry (1974) şi Grace (1974), care consideră că factorii primitivi determinanţi ai siderozei sînt chiar procesul cirotic sau transfuziile de sînge. Supraîncărcarea de fier apărută uneori pe un parenchim care şi-a conservat arhitectura celulară normală înaintea anastomozei porto-cave, ca în cazul hipertensiunilor portale esenţiale, ca şi cantităţile reduse de sînge perfuzat în timpul intervenţiei — mult sub limita de 1 000 ml — sînt contraargumentele care atestă că siderozele după şunturile porto-cave sînt forme de hemosideroză independente de formele cirogene sau posttransfuzionale. Dealtfel, procentul de hemosideroze după derivaţiile porto-cave, care după opinia lui Leger (1965) este de două ori mai mare decît al hemosiderozelor secundare cirotice (35 faţă de 19%), pare să fie favorizat şi de rolul insuficienţei hepatocelulare secundare hipoxiei produse de anastomoza porto-cavă sau de devierea fierului din măduvă spre ficat (Doberneck, 1970), de hemoliză, de insuficienţa pancreatică sau de arteriolizarea fluxului sanguin hepatic. Toţi aceşti factori reprezintă condiţii favorizante ale creşterii absorbţiei intestinale de fier, dar nu pot explica şi creşterea acumulării acestui metal după practicarea şunturilor (Grace, 1974).

4.2.11. HEMOSIDEROZELE DIN CURSUL HEMOPATIILOR

Cîteva anemii cronice se complică cu supraîncărcare ferică, care poate conduce spre autentice hemosideroze, complicate adesea cu adenocarcinoame (Steinberg, 1976). Hemosideroza apare rapid, adesea în primul

Scanned with OKEN Scanner

an de evoluție, cînd există o mortalitate intramedulară a eritroblaștilor în afara unui aport transfuzional important : anemiile sideroblastice refractare primare și secundare, talasemiile majore, anemia congenitală cu măduvă bogată (boala Cathie). În aceste grupe de hemopatii, creșterea absorbției de fier și orientarea preferențială spre depozite dețin locul esențial (Bourel, 1977).

Inițial, depozitele de fier se acumulează în celulele reticulare din splină, ficat și măduva osoasă, apoi în ansamblul celulelor hepatice, în pancreas, piele, glandele endocrine.

Hemosideroza este excepțională în hemolizele cronice periferice, deoarece hipereritropoieza solicită fierul de depozit provenit din absorbția intestinală și hemoglobina hematiilor distruse. În plus, existența frecventă a hemoglobinuriei și a unei importante siderurii diminuează sectorul de fier plasmatic.

4.2.12. BOALA KASHIN-BEĆK

Este o stare rară de acumulări tisulare de fier, însoțită de deformări scheletale, întîlnită la manciurienii ce locuiesc într-un ținut în care apa are un conținut bogat de fier. Este cunoscută și sub denumirile de distrofie osteoarticulară, poliartrită cronică progresivă tireotoxică, distrofie osteoarticulară de creștere prin intoxicație ferică.

Boala apare în copilărie printr-o întîrziere a creșterii endocondrale și a articulațiilor. Se manifestă printr-o deformare simetrică a mai multor articulații, fără limitarea mișcărilor la nivelul acestora și fără fenomene inflamatorii. Radiologic, se observă modificări osteocondropatice datorite inhibării activității cartilajului de creștere (Rusu, 1975).

4.2.13. SINDROMUL SHAHIDI-NATHAN-DIAMOND

Este o altă formă de hemosideroză caracterizată prin supraîncărcarea cu fier a parenchimului hepatic, hipersideremie cu saturare completă a transferinei, anemie severă hipocromă microcitară. În această afecțiune se pare că există un deficit funcțional în transferul fierului din transferină spre precursorii eritrocitari. Cazurile descrise pînă în prezent sînt foarte rare și întîlnite de obicei la gemeni (Stavem, 1973).

4.2.14. ATRANSFERINEMIA CONGENITALĂ

Este o formă particulară de hemosideroză, cu marcată creștere a fierului de depozit în miocard, tiroidă, rinichi și pancreas, cu reducerea fierului intrahepatic și absența celui intramedular, asociate unei anemii hipocrome microcitare și unei scăderi marcate a fierului seric sub 20 $\mu g\%$ ml, descrisă pentru prima dată de Heilmeyer (1964) la o fetiță de 7 ani.

În 1972, Goya descrie un caz similar la care obține o creștere a fierului plasmatic după administrarea de transferină. Constatarea lui Goya pare să dea cîștig de cauză părerilor potrivit cărora transferina este necesară pentru transportul fierului spre precursorii eritrocitari. Eliberarea

Scanned with OKEN Scanner

fierului din celulele RE este posibilă și în absența transferinei, dar acest fier este repede depozitat în celulele parenchimatoase, nefiind utilizat de precursorii eritrocitari.

4.3. FIERUL ȘI INFECȚIILE MICROBIENE

Concepțiile actuale consideră infecțiile clinice și experimentale ca pe o interacțiune gazdă-agent patogen, un dialog între capacitatea gazdei de a suporta dezvoltarea microbiană și producția de factori toxici specifici, pe de o parte, și răspunsul de apărare nespecific sau în unele cazuri imunspecific împotriva agentului patogen, pe de altă parte.

În ultimii ani, o serie de lucrări conclud că unul dintre cei mai importanți factori în interacțiunea amintită este fierul. Funcțiile fierului în sistemele biologice ale mamiferelor, inclusiv ale omului, sînt bine cunoscute. Dar, ca în toate țesuturile vii, fierul reprezintă și în microorganisme un constituent al fotosintezei și sistemului de transport electronic și acționează ca un cofactor în sisteme enzimatice variate (Sussman, 1974).

Fierul intracelular, prezent într-o concentrație mult mai mare decît a oricărui element, este procurat și distribuit atît de gazdă, cît și de microbi, printr-un sistem de transport al fierului bazat pe prezența proteinelor fixatoare de fier și a agenților chelatori (Glynn, 1972).

Fierul și metabolismul microbian. Bacteriile au o mare nevoie de fier. Încă din 1927, Warburg considera că nu numai organismele aerobe ar putea conține cantități apreciabile de fier. De la cercetările lui Warburg și pînă în prezent, numeroase lucrări au demonstrat prezența fierului fixat sub formă de *siderocromi* în plancton, fungi și bacterii. Aceștia includ substanțe ce favorizează creșterea microbiană, denumite *sideramine* (trioxamați cuprinzînd factorul de creștere coprogen, fericromul și ferioxaminele), și antibiotice cu spectru larg cunoscute sub numele de *sideromicine,* produse de streptomicete și strîns legate structural de fericromi și ferioxamine (Snow, 1970 ; Neilands, 1974). Sideraminele avînd o extraordinar de mare afinitate pentru Fe^{3+} sînt implicate în transportul fierului microbian.

Fără îndoială că microorganismele au multe mecanisme de recunoaștere a fierului și posedă o mare afinitate de captare atunci cînd, dintr-o cauză sau alta, organismul este privat de fier. Prezența fierului în trasorii electronici cu potențial crescut (citocromi) sau scăzut (feredoxine) ridică întrebarea dacă acest metal este esențial pentru toate formele de viață. Pentru studiul metabolismului microbian al fierului au fost utilizate celule care nu conțineau fier sau conțineau foarte puțin.

Tabloul comparativ al metabolismului fierului la microbi, plante și animale arată cîteva trăsături comune, cu toate că mai sînt destule aspecte de lămurit, printre care mecanismul de absorbție sau de excreție a fierului. Astfel, microorganismele aerobe sintetizează siderocromii cu rol de transport al fierului, formele de depozit ale fierului se găsesc la oameni și animale și sînt extrem de reduse la microorganisme (Vevera, 1977).

Mesagerii electronici sulfo-ferici. Nu a trecut decît o decadă de cînd se ignora complet existența proteinelor sulfoferice. Aceste proteine stau

Scanned with OKEN Scanner

la temelia multor procese fundamentale care ţin natura în balanţă. Proteinele sulfo-ferice sînt componente esenţiale ale sistemului fotosintetic al plantelor, fiind necesare pentru conversia azotului atmosferic într-un complex metabolic activ amoniacal. În afara plantelor, aceşti mesageri electronici participă la numeroase reacţii metabolice în toate formele de viaţă, inclusiv în speciile microbiene primitive.

S-au propus diferite scheme de clasificare şi nomenclatură a proteinelor sulfo-ferice. Schema din fig. 4-16 aparţine lui Beinert (1973).

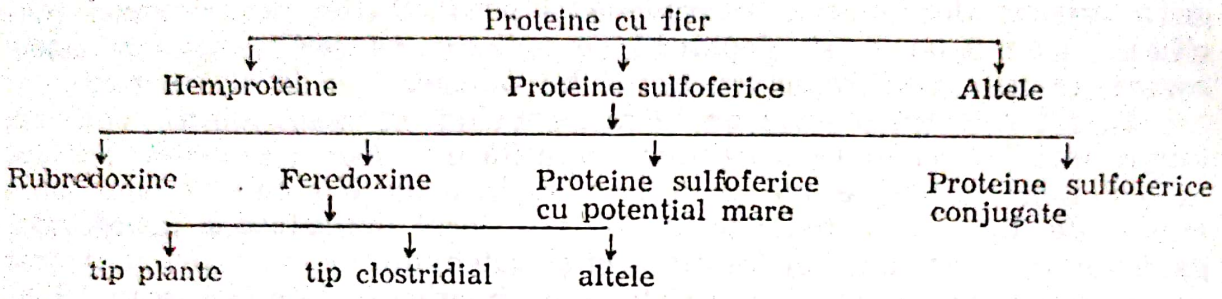


Fig. 4—16. — Clasificarea proteinelor sulfoferice (după Beinert, 1973).

Rubredoxina este definită ca o proteină de transfer electronic care conţine una sau mai multe poziţii active, alcătuite dintr-un singur atom de fier tetraedric, legat de patru grupe cisteinsulfhidrice.

Feredoxina este definită ca o proteină de transfer electronic, conţinînd una sau mai multe poziţii active alcătuite din 2 sau 4 atomi de fier şi un procent echivalent de sulf anorganic legat de 4 grupări cisteinsulfhidrice.

Multe complexe enzimatice conţin centri activi care par a fi similari cu rubredoxinele sau feredoxinele.

Hemenzimele microbiene. Keilin arăta, în 1925, că citocromul există nu numai la animale şi plante, ci în toate microorganismele aerobe. Dar de-abia din 1954 au reînceput cercetările care au demonstrat că citocromii pot fi izolaţi şi din microorganismele anaerobe. Citocromul c_3 a fost izolat din *Disulfibrio vulgaris* (Ishimoto, 1954), iar citocromul c_{552} din *Cromatium* (Kamen, 1954).

Astăzi sînt bine stabilite funcţiile citocromilor în fotosinteză şi în respiraţie ca şi existenţa lor în multe organisme aerobe şi anaerobe. Citocromii au fost izolaţi din diferite tipuri de microorganisme şi mulţi dintre ei sînt bine definiţi, deşi funcţiile lor nu sînt complet elucidate (Kamen, 1971).

Citocromii participă la procesele de *conversie energetică din respiraţie şi fotosinteză.* În respiraţia celulară a organismelor aerobe electronii eliberaţi dintr-un substrat sînt transferaţi oxigenului molecular, via lanţul respirator, care este compus din citocromi, flavinenzime, proteine ferice neheminice etc. Energia eliberată spontan în timpul transferului electronic este captată de ATP, care este utilizat de organism pentru procesele vitale. Citocromii au un rol important în fotosinteză, adică în menţinerea proceselor vitale, prin conversia energiei luminii în energie biologică. Un tip particular de fotosinteză bacteriană a fost descris de Kennel (1973).

S-au mai descris, la unele tipuri de bacterii, citocromi cu funcţie de *citocromoxidaze* (Kamen, 1970), *catalaze,* o hidroperoxidază — *oxigenaza* — care catalizează încorporarea oxigenului molecular în substanţe variate, în timp ce primele două catalizează hidrogenarea substanţelor şi, respectiv, reacţiile de transfer electronic.

Printre cofactorii implicaţi în reacţiile de oxigenare şi de transfer electronic, fierul apare a fi cel mai comun. De fapt, din aproape 100 de oxigenaze cunoscute pînă în prezent, cam jumătate au fierul cuprins în structura lor. Recent, mai multe oxigenaze conţinînd fier au putut fi obţinute din surse microbiene, în stare pură sau cristalină.

După cum încorporează în substratul lor unul sau doi atomi de oxigen molecular, oxigenazele au fost clasificate în *monooxigenaze* şi *dioxigenaze* (Hayaishi, 1972). Se pare că dioxigenazele ar acţiona în sciziunea inelelor aromatice (Nozaki, 1970).

Metabolismul fierului şi apărarea organismului faţă de infecţii. Rezistenţa organismului împotriva infecţiilor microbiene este rezultanta unor mecanisme nespecifice sau specifice, în care un rol important îl au apărarea la locul de invazie microbiană prin secreţia de lizozim şi IgA (Dayton, 1969), proprietăţile fagocitare ale celulelor, caracterul protector al anticorpilor specifici, efectele antibacteriene ale serului şi limfei, rolul unor hormoni şi al unor proteine fixatoare de fier.

Ideea că proteinele fixatoare de fier ar avea un rol de protecţie antimicrobiană a fost avansată încă din 1944, cînd Shade şi Caroline presupuneau că aceste proteine au rol inhibitor asupra creşterii culturilor de *Shigella dysenteriae.* Cercetările ulterioare au dus la concluzia că transferina şi lactoferina — proteine fixatoare de fier — au un important rol în rezistenţa organismului faţă de infecţii.

Conalbumina — proteina fixatoare de fier din albuşul de ou de găină — a servit ca model pentru studiul proteinelor fixatoare de fier şi a fost prima care s-a arătat aptă de a inhiba creşterea culturilor de *Shigella dysenteriae, E. coli,* stafilococ piogen şi *Saccharomyces,* acţiune oprită prin adăugarea de fier (Sussman, 1974). La mamifere, sistemul antimicrobian al proteinelor fixatoare de fier este reprezentat de *transferină* şi *lactoferină.* Lactoferina este un inhibitor pentru *Staphylococcus epidermidis* (Masson, 1966), *B. subtilis* şi *B. stearotermophilus* (Oram, 1968), *E. coli* (Bullen, 1972). Această proteină fixatoare de fier se găseşte în laptele uman, salivă, transpiraţie, secreţiile nazale şi bronşice şi gastrointestinale, secreţia seminală şi endometru (Tourville, 1970), urină (Masson, 1968), secreţia glandelor submaxilare, lacrimale (Franklin, 1973), în mucoasa rectală şi uterină, în membrana nucleară a polinuclearelor (Green, 1972) şi în citoplasma neutrofilelor polinucleare (Leffell, 1972).

Lucrări recente arată că transferinele, lactoferinele şi conalbuminele au o structură chimică apropiată. Aceste proteine au un singur lanţ polipeptidic cu greutatea moleculară de 76 000 şi sînt capabile să lege pînă la 2 atomi de Fe^{3+} pe moleculă (Aisen, 1973).

O accelerare în dobîndirea cunoştinţelor asupra rolului jucat de proteinele fixatoare de fier şi anticorpii specifici în rezistenţa faţă de infecţii a trebuit să răspundă întrebărilor dacă proteinele fixatoare de fier —

singure sau împreună cu anticorpii specifici — pot interfera direct cu metabolismul microbian al fierului și care este mecanismul prin care carența de fier poate spori multiplicarea bacteriană.

Avînd în vedere diferitele funcții ale fierului, nu apare deloc surprinzător că deficitul de fier poate avea un important efect asupra celor mai multe procese biochimice.

Acțiunea anticorpilor și proteinelor fixatoare de fier asupra bacteriilor este primordial bacteriostatică, activitate a cărei rapiditate este direct proporțională cu depleția de fier (Griffiths, 1971). Se pare că anticorpii specifici, complementul și transferina inhibă acumularea de ARN, oprind multiplicarea bacteriană și provocînd liza celulară. Sinteza de proteine și multiplicarea celulară se pot restabili prin saturarea transferinei serice cu fier, iar sinteza de ARN, după adăugarea de hematină.

Diferite experiențe au arătat că injectarea unor compuși de fier poate spori multiplicarea și virulența unor bacterii sau poate aboli imunitatea pasivă, fără a se dovedi însă că fierul ar acționa împotriva fagocitozei celulare sau a sistemului complement.

Flechter și Golstein (1970) au arătat că introducerea de citrat-sorbitol-fier la 24 de ore de la injectarea de *E. coli* are ca efect o multiplicare a acestor microorganisme în rinichiul șoarecilor sau șobolanilor, cu formarea de abcese macroscopice. Aceste observații sugerează că transferina nesaturată este strîns implicată în inhibiția *E. coli* în rinichiul normal, nivelul fierului ionic liber în ser fiind prea redus pentru creșterea normală a bacteriilor. Bacteriile patogene trebuie să aibă un proces metabolic activ pentru a fixa fierul ; acest proces nu poate fi îndeplinit decît cu ajutorul unor chelatori de fier.

Mecanismul de apărare care operează împotriva efectului de transport al fierului de către chelatori se pare că este reprezentat de anticorpii specifici, care ar suprima sinteza chelatorilor sau ar bloca acțiunea lor. Una dintre trăsăturile importante este rapiditatea cu care anticorpii și proteinele fixatoare de fier operează asupra metabolismului bacterian.

Este cunoscut de mult timp faptul că alăptarea la sîn constituie o considerabilă pavăză împotriva gastroenteritelor infantile provocate de *E. coli*. Laptele uman, care conține mari cantități de lactoferină (2—6 mg/ml) și relativ reduse de transferină (10—15 μg/ml) (Masson, 1970), are un puternic efect bacteriostatic asupra *E. coli*. *In vitro*, asocierea de lactoferină purificată și anticorpi specifici are un efect bacteriostatic asemănător laptelui uman.

Bullen (1972) explică puternicul efect bacteriostatic al laptelui uman prin acțiunea asociată a lactoferinei și anticorpilor specifici, iar Rogers (1973) consideră că același efect al serului uman este datorit proprietăților bacteriostatice ale transferinei și anticorpilor. Efectele bacteriostatice au putut fi anulate prin saturarea cu fier a proteinelor fixatoare de fier din lapte sau ser. Saturarea cu fier a transferinei serice întrerupe efectul inhibitor al serului uman și împotriva altor grupe bacteriene ca stafilococul auriu coagulazo-negativ, micobacteriile sau *Candida albicans*.

Aceste constatări au dus la concluzia că *anomaliile metabolismului fierului la om pot determina scăderea rezistenței la infecții*. Plecîndu-se

Scanned with OKEN Scanner

de la descoperirea că prezența hemoglobinei stimulează creșterea de *E. coli* (Bullen, 1968), s-a demonstrat că injectarea intraperitoneală la animale de experiență a unei mixturi de *E. coli* și hemoglobină poate fi letală, în timp ce fiecare în parte nu are acest efect. Aceleași rezultate s-au obținut și prin injectările intraperitoneale experimentale cu *P. septica* și hemoglobină (Bullen, 1968). Probabil că și la om, în orice formă de interesare abdominală severă, hemoliza eritrocitelor asociată contaminării intestinale este răspunzătoare de apariția unei infecții rapide și fatale. Aceeași explicație au dat-o Bennet (1959) incidenței salmonelozei în cursul acceselor de malarie și Nauman (1971) — susceptibilității crescute la infecții, mai ales salmonelozice, infecțiilor cu *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, E. coli* și germeni din grupurile *Enterobacteriaceae, Klebsiella,* în cursul hemolizelor din anemia cu hematii „în seceră" (cit. de McFarlane, 1970), relației dintre kwashiorkor și marea sensibilitate la infecții, mai ales cu *Pseudomonas aeruginosa.*

Deoarece injecțiile cu fier reduc și mai mult rezistența la infecții (Forsberg, 1972), se pare că factorul esențial al marii susceptibilități la infecții îl reprezintă saturarea masivă cu fier a transferinei. Astfel se poate explica și riscul la infecții în hemocromatoza primară sau hemosiderozele secundare.

Interesante sînt și *modificările metabolismului fierului secundare apariției unor infecții.* În cursul infecțiilor cu germeni gram-negativi, după intervenții chirurgicale urmate de complicații infecțioase, în cursul recăderilor tuberculoase, fierul plasmatic scade masiv (uneori sub 10%), ca și capacitatea totală de fixare a sa, datorită reducerii absorbției intestinale a metalului (Beresford, 1971), secundară eliberării unei substanțe de către leucocite sub influența endotoxinelor.

Nu este exclus ca scăderea nivelului fierului seric să reprezinte o intensificare a mecanismului normal de apărare. Cercetări recente, dar încă neconcludente, sugerează că deficitul de fier poate afecta, la rîndul lui, capacitatea de răspuns la antigene, de exemplu la intradermoreacția la antigen de *Candida albicans* sau P.P.D. (Joynson, 1972). Mecanismul de răspuns scăzut în deficitul de fier nu este cunoscut, dar probabil că transferina — sintetizată de limfocitele sîngelui periferic uman sau de nodulii limfatici (Soltys, 1970) — nu este străină de modificările răspunsului la fitohemaglutinine și antigene (Tormey, 1972).

Din literatura cercetată pînă în prezent se poate trage concluzia că mecanismele de răspuns față de infecții sînt scăzute în deficitele de fier, în timp ce excesul de fier favorizează o exacerbare a virulenței microbiene (fig. 4-17).

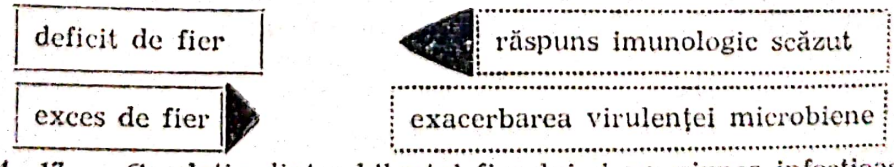


Fig. 4—17. — Corelația dintre bilanțul fierului și agresiunea infecțioasă.

În afecțiunile însoțite de hemoliză excesivă cu transferina saturată excesiv, în afecțiunile hepatice cu hipersideremie sau în leucemia acută

Scanned with OKEN Scanner

cu hipersideremie, incidența diferitelor infecții cu *Salmonella* (Barret, 1971 și Kay, 1967), a infecțiilor cu germeni gram-negativi (Weinberg, 1972) și, respectiv, a infecțiilor fungice (Moe, 1969) este din ce în ce mai des semnalată. Este posibil ca valorile crescute ale fierului seric să fie condiționate de hemoliza și eritrofagocitoza ce însoțesc aceste boli. Susceptibilitatea particulară a nou-născuților la meningitele cu *Listeria monocytogenes* se pare că este legată tot de hipersideremia primelor săptămîni de viață (Lavetter, 1971).

Anemia, pe de altă parte, reprezintă un factor predispozant pentru infecțiile postoperatorii și candidoze cutaneomucoase (Higgs, 1972).

Din aceste date rezultă că atît concentrațiile crescute, cît și cele scăzute de fier seric favorizează apariția infecțiilor, dar modul de acțiune este diferit. Substanțele care leagă fierul microbian transportă fierul traversînd membrana celulară spre sediile receptorilor specifici, unde are loc acțiunea anticorpilor antibacterieni (Langman, 1972). Se pare că secreția de toxină microbiană este strîns legată de nivelul crescut al fierului seric, iar producția de hemolizine — de metabolismul microbian al fierului, favorizat de hemoglobina hemolizei excesive (Bullen, 1971).

Relația dintre metabolismul fierului și infecțiile spontane rămîne pe undeva totuși mai puțin clară, dacă aducem ca argument frecvența infecțiilor spontane în bolile hepatice și afecțiunile maligne cu normosideremie, unde creșterea virulenței microbiene nu mai poate fi corelată cu nivelul crescut al fierului.

Concluzii. Cercetările intense din ultimul deceniu asupra rolului jucat de componentele heminice sau neheminice ale fierului asupra metabolismului microbian și a rolului infecțiilor microbiene asupra metabolismului fierului la om au ajuns la rezultate interesante, care pot fi rezumate astfel :

— proteinele fixatoare de fier au un rol important în mecanismul de rezistență față de o varietate de infecții microbiene ;

— serul uman, ca și laptele matern au o importantă putere bactericidă sau bacteriostatică, datorită acțiunii conjugate a proteinelor fixatoare de fier — transferina și lactoferina — și anticorpilor specifici ;

— această putere bacteriostatică poate fi inhibată prin injectarea de compuși de fier. Adaosul de fier nu interferează cu acțiunea complementului sau cu puterea neutralizată a unor antitoxine specifice, cu fagocitoza leucocitară sau cu producerea de anticorpi ;

— în unele infecții însoțite de liză eritrocitară prezența hemoglobinei, cu eliberarea unei mari cantități de fier, este răspunzătoare de multiplicarea și creșterea virulenței microbiene ;

— în cursul infecțiilor, depozitele de fier neheminic sînt cu atît mai mari, cu cît anemia însoțitoare este mai accentuată.

Scanned with OKEN Scanner

5. CÎTEVA DATE DE REȚINUT

— Cantitatea totală de fier din organism : 4—4,5 g (bărbați, 50 mg/kilocorp ; femei, 35 mg/kilocorp).

— Hemoglobina deține aproape 2/3 din fierul total.

— Depozitele de fier dețin 1/3 din fierul total (sub formă de feritină și hemosiderină) în ficat, măduva osoasă, splină, mușchi.

— Cea mai mare parte din fierul eliberat din 3×10^6 eritrocite distruse în fiecare secundă este reconvertit în hemoglobină.

— Zilnic se sintetizează 7 g hemoglobină (25 mg fier).

— O alimentație obișnuită conține 10—15 mg fier/zi.

— Un om normal absoarbe 10% din fierul alimentar (1—1,5 mg fier/zi).

— Un anemic poate absorbi pînă la 30% din fierul alimentar.

— Fierul este eliminat în cea mai mare parte prin descuamare intestinală.

— Pierderile totale de fier sînt de 0,5—1 mg fier/zi.

— Femeia pierde prin sîngele menstrual 13,5 mg fier la fiecare ciclu.

— Femeia gravidă are nevoie de o cantitate suplimentară de 2,4 mg fier/zi.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

AISEN P., LEIBMAN A. — Biochem. biophys. Res. Commun., 1968, 32, 220.
AISEN P. — J. biol. Chem., 1969, 244, 4 628.
AISEN P., LEIBMAN A. — Bhiochim. biophys. Acta. (Amst.)., 1972, 257, 314.
AISEN P. — În : Inorganic Biochemistry (sub. red. Eichhnor G.), American Elsevier, Publishing Co. Inc., New York, 1973.
AKESON A., BIORCK G., SIMON R. — Acta med. scand., 1968, 183, 307.
ALBAHARY C. — Presse méd., 1965, 2, 73.
ALBEAUX-FERNET M., CHABOT J., ROMANI J. D. — Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 2 237.
ALFREY C. P., LYNCH E. C., WHITBERY C. — Blood, 1965, 26, 889.
ALFREY C. P., LYNCH E. E., WHITLEY C. E. — Proc. IVth Int. Congr. Haem., 1972, 417 (abstr.).
ALLEN D. W., JANDL J. H. — Blood, 1960, 15, 71.
ALPERT E., COSTON R. L., DRYSDALE G. W. — Nature (Lond.) 1973, 242, 194.
ALTHAUSEN T. L., SBOROV V. M. — Hemocromatoza. În : „Bolile ficatului" (sub red. Schiff L.), (trad.), Editura medicală, București, 1966.
ANDELMAN M. B., SERED B. R. — Amer. J. Dis. Child, 1966, 111, 45.
ANTONINI ERALDO — Physiol. Rev., 1965, 45, 123.
ANTONINI E., BRUNORI M. — Frontiers in Biology, (sub red. Neuberger A., Tatum E. L., vol. XXI, Excerpta Medica Elsevier Amsterdam, 1971.
ANYON C. P., CLARKSON K. G. — N. Z. med. J., 1971, 74, 24.
APTL S. V., IVENGAR L. — Amer. J. clin. Nutr., 1970, 23, 73.
ARBORGH B. A. M., GLANMANN H., ERICKSON J. L. E. — Lab. Invest., 1974, 30, 664.
ATSMON A., BLUM I. — Lancet, 1970, I, 1976.
AYVAZIAN J. — New Engl. J. Med., 1964, 270, 18.
BACIU CL. — Fiziologia, Edit. didactică și pedagogică, București, 1970.
BAGGER S., WILLIAMS R. J. P. — Acta chem. scand., 1971, 25, 1976.
BAINTON D. F., FINCH C. A. — Amer. J. Med., 1964, 37, 62.
BAKER E., MORGAN E. H. — Biochemistry, 1969, 8, 2 954.
BAKER J. A., COHEN M. — Gastroenterology, 1972, 63, 491.
BANERHES S., CHALRABARTY A. S. — Blood, 1965, 25, 839.
BANNERMAN R. M., O'BRYEN J. A. P., WITTS L. J. — Blood, 1962, 20, 532.
BARIÉTY M., COURY CH., GAJDOS A. — Rev. franç. étud. clin. biol., 1960, 5, 372.
BARLTROP D., SMITH A. — Experientia (Basel), 1972, 28, 76.
BARRET-CONNOR E. — Medicine (Baltimore), 1971, 50, 97.
BARRY M. E., DAY H. J. — Ann. intern. Med., 1964, 6, 1 029.

Scanned with OKEN Scanner

BARRY M., SHERLOCK S. — Lancet, 1971, *I*, 100.
BARRY M. — Gut, 1974, 15, 324.
BARRY M., FLYNE D. M., LETSKY E. A., RISDON R. A. — Brit med. J., 1974, II, 16.
BASU S. K. — Lancet, 1963, *I*, 1 430.
BATES G. W., BOYER J., HEGENAUER J. C., SALTMAN P. — Amer. J. clin. Nutr., 1972, 25, 983.
BATTISTIN V., MOROW J. J., GINSBURG D., THOMPSON G. G., MOORE M. R., GOLDBERG A. — Brit. J. Haemat., 1971, 20, 177.
BEATON G. H., THEIN M., MILSRE H., VEEN M. J. — Amer. J. clin. Nutr., 1970, 23, 275.
BEATON G. H. — În: „Iron in Biochemistry and Medicine" (sub red. Jacobs A., Worwood M.), Academic Press Inc., Londra—New York, 1974.
BECK E. A., LICHINI H. — Helv. med. Acta, 1967, 34 (suppl. 47), 139.
BECKER D. M., VILJOEN J. D., KATZ J., KRAMER S. — Brit. J. Haemat., 1977, 36, 171.
BEDARD P. C., PINKERTON P. R., SIMON G. T. — Blood, 1971, 38, 235.
BEINERT H. — În: „Iron — Sulfur Proteins" (sub red. Lovenberg W.), vol. I, Academic Press Inc., New York, 1973, p. 36.
BENOIT F. L., THEIL G. B., WATTEN R. H. — Ann. intern. Med., 1964, 61, 1 133.
BENOIT F. L., RULOR D. B., THEIL G. B., DOOLAN P. O., WATTEN P. H. — Amer. J. Med., 1964, 37, 424.
BENJAMIN B. I., CORTELL S., CONRAD M. E. — Gastroenterology, 1967, 53, 389.
BERCEANU ST. — Sînge în: „Ghid de date biologice normale și patologice" (sub. red. Păunescu-Podeanu A.), Edit. medicală, București, 1962.
BERCEANU ST. — În: „Constante clinico-biologice", Edit. medicală, București, 1964.
BERCEANU ST. (sub red.) — Hematologie clinică, Edit. medicală, București, 1977.
BERESFORD C. H., NEALE R. J., BROOKS O. C. — Lancet, 1971, *I*, 568.
BERNARD J. — Maladies du sang et des organes hémotopoietiques, Flammarion, Paris, 1974.
BERRY L. H. — Gastrointestinal Pan-endoscopy, Charles C. Thomas, Springfield, 1974, 451.
BESSIS M. C. — The Harvey Lectures, Ser. 58, Academic Press Inc., Londra, 1963.
BESSIS M., BRETON GORIUS J. — C. R. Acad. Sci. (Paris), 1960, 250, 130.
BESSIS M. — Nouv. Rev. franç. Hémat., 1962, 2, 153.
BESSIS M. — Cellules du sang, Masson et Cie, Paris, 1972.
BESSIS M. — Living Blood Cells and Their Ultrastructure, Springer-Verlag OHG, Berlin—Göttingen—Heidelberg—New York, 1973.
BEST CH., TAYLOR N. B. — Bazele fiziologice ale practicii medicale (trad.), Edit. medicală, București, 1958, p. 86.
BEUTLER E., BLARSDELL C. K. — Blood, 1960, 15, 30.
BEZKOROVAINY A., GROCHLICH D. — Biochim. biophys. Acta (Amst.), 1972, 263, 645.
BJÖRKMAN S. E. — Proc IXth Congr. Europ. Soc. of Haemat., partea a II-a, S. Karger, Basel, 1963, p. 273.
BLACK D. — Denal Diseases, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1973.
BLOCK M., MOORE G., WASI P., HAIBY C. — Amer. J. Path., 1965, 47, 89.
BLOOMER J. R., PHILIPS M. J., DAVIDSON D. L., KLATSKIN G. — Amer. J Med., 1975, 58, 869.
BLOOMER J. R. — Gastroenterology, 1976, 71, 689.
BLUESTEIN H. G., ZVAIFLER N. J. — În: „Gastroenterology" (sub red. Bockus H. L.), vol. IV, Edit. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1976, p. 554.
BOCKUS H. L. — În: „Gostroenterology" (sub red. Bockus H. L.), vol. IV, Edit. W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1976, p. 9.
BOLGERT M. — Rev. Prat. (Paris), 1964, 22, 2 795.
BONKOWSKI H. L., TSCHUDY D. P., COLLINS A. — Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 1971, 68, 2 725.

Scanned with OKEN Scanner

HEPTINSTALL R. H., SALMON M. N. — Pathology of the Kidney, Little Brown & Co., Inc., Boston 1966.
HERBERT V. — În : „The Farmacological Basis of Therapeutic" (sub red. Goodman L. S., Gillman A.), Macmillan & Co., New York, 1975.
HERBERT V. — New Engl. J. Med., 1970, 282, 1 213.
HERNBERG S., NIKANNEN J. — Prakov. Lék., 1972, 24, 77.
HERSHKO C., COOK J. D., FINCH C. A. — J. Lab. clin. Med., 1972, 80, 624.
HILLMAN R. S. — În : „Iron Deficiency" (sub red. Hallberg L., Harwerth H. G., Vannotti A.), Academic Press Inc., Londra — New York, 1970.
HILLMAN R. S., FINCH C. A. — „Red Cell Manual", F. A. Davis Co., Philadelphia, 1974.
HINES J. D., GRASSO J. A. — Semin. Haemat., 1970, 7, 86.
HINES J. D. — New Engl. J. Med., 1970 *a*, 283, 441.
HOARD J. L. — Science, 1971, 174, 1 295.
HODGSON G. W. — Ann. N. Y. Sci., 1972, 194, 86.
HOFSTETTER J. R., TROILLET F. — Schweiz. med. Wschr., 1974, 104, 1 645.
HÖGLUND S. — Deficiency and Absorption of Iron in Man, Söderlälge, 1970.
HÖGLUND S., ELIN L., LEIDEN G. — Acta Haemat., 1970, 44, 193.
HOLTI J. M., GEAR M. W. L., WARNER G. T. — Gut, 1970, 11, 847.
HOLTI G., MAGNUS I. A., RIMINGTON C. — Brit. J. Derm., 1963, 75, 225.
HÖPNER TH., TROHTWEIN A. — Z. Naturforsch., 1972, 27 *b*, 1 075.
HORNE C. H. W., MALLINSON A. C., FERGUSON J., GOUDIE R. B. — J. clin. Path., 1971, 24, 464.
HORRIGAN D. L. — Blood, 1971, 38, 835.
HOWARD J., JACOBS A. — Brit. J. Haemat., 1972, 23, 595.
HÜBERS H., HÜBERS E., FORTH W., LEOPOLD G., RUMMELL W. — Acta pharm. tox., 1971, *29*, suppl. 4, 22.
HÜBERS H., HÜBERS E., FORTH W., RUMMELL W. -- Life Sci., 1971 *a*, 10, 1 141.
HUSER H. J. — Primul Congres european de hematologie, Milano, 10—12.IX.1971, p. 52 (abstr.).
HYDE B. B., HODGE A. J., KAHN A., BIRNSTIEL R. L. — J. Ultrastruct. Res., 1963, 9, 248.
IONESCU V. — Viața med., 1964, 15, 1 009.
JACOBS A. — Lancet, 1961, *II*, 1 311.
JACOBS A., RHODES J., PATERS D., DAMPBELL H., EATEINS J. D. — Brit. J. Haemat., 1966, 12, 728.
JACOBS A., MILES P. M. — Brit. med. J., 1969, 4, 778.
JACOBS A., MILES P. M. — Gut, 1969 *a*, 10, 228.
JACOBS A., MILES P. M. — Gut, 1970, 11, 732.
JACOBS A., MILLER F., WORWOOD M., BEAMISH M. R., WARDROP C. A. — Brit. med. J., 1972, 4, 206.
JACOBS A. — Clinics in Haematology (sub red. Callender S. T.), Grune & Stratton Inc., New York, vol. II, 1973.
JACOBS A., WORWOOD M. — În : „Blood ans Its Disorders" (red. Hardisty R. M., Weatherall D. J.), ed. Oxford, 1974.
JACOBS A. — În : „Iron in Biochemistry and Medicine" (red. Jacobs A., Worwood M.), Academic Press Inc., Londra — New York, 1974, p. 405-436.
JACOBS A., WORWOOD M. — În : „Progress in Haematology" (sub red. Brown C. B.), vol. II, Grune & Stratton Inc., New York, 1975.
JACOBS A. — Brit. med. Haemat., 1976, 34, 1.
JACKSON A. H. — În : „Iron in Biochemistry and Medicine" (sub red. Jacobs A., Worwood M.), Academic Press Inc., Londra — New York, 1974.
JANDL J. H., KATZ J. H. — J. clin. Invest., 1963, 42, 314.
JANOWITZ H. D., BANKS P. D. — În : „Disorders of the Gastrointestinal Tract — Disorders of the Liver Nutritional" (sub red. Dietschy J. M.), Grune & Stratton Inc., New York, 1976, p. 209.
JANIESON G. A., JETT M., DE BERNANDO S. L. — J. biol. Chem., 1971, 246, 3 686.
JEFFRIES G. H., WESSER E., SLEISENGER M. H. — Gastroenterology., 1964, 46, 434.

Scanned with OKEN Scanner

SAYERS M. H., LYNCH S. R., JACOBS P., CHARLTON R. W., BOTHWELL T. H., WALKER R. B., MAYER F. — Brit. J. Haemat., 1973, 24, 209.
SCHADE S. G. — Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1972, 139, 620.
SCHACHTER B. D., NELSON E. B., MARDER H. S., MASTERS B. S. S. — J. biol. Chem., 1972, 247, 3 601.
SCHAEFFER J., AMICK J., OCKOWA Y., SCHIFF L. — Gastroenterology, 1962, 42, 181.
SCHAFER K. T. — În: „Iron Metabolism" (sub red. Gross F.), Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1964, p. 280.
SCHIFF E. R. — În: „Gastroenterology" (sub red. Bockus H. L.), vol. IV, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1976, p. 289.
SCHEINBERG P. — În: „Gastroenterology" (sub red. Bockus H. L.), vol. IV, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1976, p. 287.
SCHIFFER L. M., PRICE D. C., CRONKITE E. P. — J. Lab. clin. Med., 1965, 65, 316.
SCHMID R. — În: „Textbook of Medicine" (sub red. Besson—McDermott), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1975, p. 1 872.
SCHOLNICK P., MARVER H., SCHMID R. — Clin. Res., 1969, 17, 278.
SCHONICK P. — J. clin. Invest., 1971, 50, 203.
SCHUBERT W. K., LAHEY M. E. — Pediatrica, 1959, *24*, 5, 710.
SCHUMACHER R. H. — Arthr. and Rheum., 1964, 7, 41.
SCHWARTZ S., JOHNSON J. A., STEPHENSON B. D., ANDERSON A. S., EDMONSON P. R., FUSARO R. M. — J. Lab. clin. Med., 1971, 78, 411.
SCHWIETZER C. H. — Acta haemat. (Basel), 1953, 10, 174.
SCOTT A. J. — Amer. J. Med., 1973, 54, 251.
SEERY V. L., MÜLLER-EBERHARDT V. — J. biol. Chem., 1973, 248, 3 796.
SHAHIDI N. T. — J. clin. Invest., 1964, 43, 540.
SHARNEY L., GERVITZ N. R., WASSERMANN L. R., SCHWARTZ L., LEVITAN R., MITTELMAN A., TENDLER D. — J. Mt. Sinai Hosp., 1965, 32, 338.
SHELDON J. H. — Quart. J. Med., 1927, 21, 123.
SHELDON J. H. — Haemochromatosis, University Press, Londra — Oxford, 1935.
SHEMIN D. — Biol. Chem. exp. Pharmakol., 1957, 49, 298.
SHEPP M., TOFF H., YAMADA H., GABUTZA T. G. — Brit. J. Haemat., 1972, 22, 377.
SHODEN A., STURGEON PH. — Brit. J. Haemat., 1963, 9, 51.
SHOKEIR M. H. K. — Clin. Biochem., 1972, 5, 115.
SHOTT R. J., ANDREWS B. E. — Amer. J. Dis. Child, 1972, 124, 369.
SHULMAN I. — J. Amer. med. Ass., 1961, 175, 2, 118.
SIEGEL L. M., PAEDER E. J., KAMIN H. — Z. Naturforsch., 1972, 276, 1 087.
SILBER E. N., KATZ L. N. — Heart Disease, Macmillan Publishing & Co., New York, 1975.
SIMON M., VONGSAVANTHONG S., JEHAN P., ROUSSEY M., BOUREL M. — Sem. Hôp. Paris. 1973, 9, 2 133.
SIMON M., PAWLOTSKI I., BOUREL M., FANCHET R., TENETET B. — Nouv. Presse méd., 1975, 4, 1 432.
SIMONS J. A. — Science, 1970, 167, 1 378.
SINGER K., ANGELOPOULOS B., RAMOT B. — Blood, 1955, 10, 987.
SIX K., GOYER R. A. — J. Lab. clin. Med., 1972, 79, 128.
SJÖLIN S., WRANNE L. — În: „Occurence. Causes and Prevention of Nutritional Anaemias" (sub red. Blix G.), Suedish, Nutrition Foundation, Uppsala, 1968.
SKEA B., DOWNIE E., MOORE M. R., DAVIDSON J. N. — Biochem. J., 1970, 121, 25.
SMITH S. T., RAJAGOPALAN K. V., HANDLER P. — J. biol. Chem., 1967, 242, 4 108.
SMITH C. H. — Blood Diseases of Infancy and Childhood, C. V. Mosby & Co., Saint Louis, 1972.
SNOW G. A. — Bact. Rev., 1970, 34, 99.
SOERGEL K. H., SOMMERS S. C. — Amer. J. Med., 1962, 32, 499.
SOLTYS H. D, BRODY J. S. — J. Lab. clin. Med., 1970, 75, 250.
SÖLVELL L. — Acta med. scand., 1960, *168*, suppl. 358, 71.
SONDERHAUS C. A., THORELL B. — Blood, 1960, 16, 1 285.

Scanned with OKEN Scanner

THOMAS J. A., MORRIS D. R., HARGER L. P. — J. biol. Chem., 1970, 245, 3 129.
THOMAS F. B., McCULLOUGH P. S., GREENBERGER N. J. — J. Lab. clin. Med., 1971, 78, 70.
THOMAS F. B., FALKO J. M., ZUCKERMAN — Gastroenterology, 1976, 71, 1 028.
THORHECKE G. J. — J. clin. Invest., 1973, 52, 725.
TISDALE W. A. — New Engl. J. Med., 1961, 265, 928.
TOPHAM R. W., FRIEDEN E. — J. biol. Chem., 1970, 245, 6 698.
TORMEY D. C., MUELLER G. C. — Exp. Cell Res., 1972, 74, 163.
TOURNEUR R. — Rev. Prat. (Paris), 1977, 27, 353.
TOURVILLE D. R., OBRA S. S., LIPPES J., TOMASI T. B. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1970, 108, 1 103.
TRUMP B. F., VALIGORSKI V. L., ARSTILE A. U., MERGUER W. J., KINNEY T. D. — Amer. J. Path., 1973, 72, 295.
TSCHUDY D. P. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1968, 151, 850.
TSCHUDY D. P., BOUKOWSKI H. — Fed. Proc., 1972, 31, 147.
TSCHUDY D. P. — În: „Diseases of Metabolism" (sub red. Duncan G. G.), W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1974, p. 775.
TSCHUDY D. P., VALSAMIS M., MAGNUSSEN C. R. — Ann. intern. Med., 1975, *83*, 6, 851.
TURNBULL A., BAKER H., VERNON—ROBERTS, MORGAN I. A. — Quart. J. Med., 1973, 42, 341.
TURNBULL A. — În: „Iron in Biochemistry and Medicine" (sub red. Jacobs A., Worwood M.), Academic Press Inc., Londra — New York, 1974.
TYRER J. H., POWELL L. W., BURNETT W. — Presse méd., 1966, 74, 1 135.
UNDERWOOD E. J. — Trace Elements in Human and Anormal Nutrition, Academic Press, New York — Londra, 1971.
UNDRITZ E. — Nouv. Rev. franç. Hémat., 1962, 6, 918.
VALCKE J. C., BRICAIRE H. — Rev. Prat. (Paris), 1977, 27, 379.
VAN BUUREN K. J. H., ZUURENDONK P. F., GELDER B. F., MUIJSERS A. O. — Biochim. biophys. Acta (Amst.), 1971, 256, 243.
VAN GOIDSENHOVEN B. E., HENKE G. E., VADCA J. B., KNIGHT W. A. — Amer. J. dig. Dis., 1963, 8, 160.
VAN HOEK R., CONRAD M. E. jr. — J. clin. Invest., 1961, 40, 1 153.
VAVRA J. D., KIRCHOFF V. — Blood, 1961, 17, 374.
VELLAR O. — În: „Occurrence, Causes and Prevention of Nutritional Anaemias" sub red. Blix G.), Almquit & Wiksells Boktryckeri A. B., Uppsala, 1968.
VERLOOP M. C. — Nouv. Rev. franç. Hémat., 1965, 5, 2, 201.
VERWILGMEN R., LAHAYE D., VAN ORSHOVEN A., REYBROUK G. — Proc. IXth Congr. Europ. Soc. Haeamatology, partea a II-a, S. Karger, Basel, 1963, p. 305.
VEVERA V. — Med. interna (Buc.), 1965, 12, 1 397.
VEVERA V., STROE S. — Med. Interna (Buc.), 1966, 7, 849.
VEVERA V., BERGHIANU I., LACKY D., RĂDULESCU CRISTINA, IACOB IOSEFINA, CAPȘA D. — Fiziol. norm. și pat., 1966, 6, 511.
VEVERA V. — Med. interna (Buc.), 1967, 2, 141.
VEVERA V., CAPȘA D., RĂDULESCU CRISTINA — Viața med., 1967, 2, 121.
VEVERA V. — Fiziol. norm. și pat., 1967, 6, 491.
VEVERA V., DIMITRIU M., CAPȘA D. — Poumon et Coeur, 1971, 6, 631.
VEVERA V., DIMITRIU M., CAPȘA D. — Haemat. lat. (Milano), 1971, 13, 59.
VEVERA V., DIMITRIU M., CAPȘA D., LACKY D., BOIU SANDA, RĂDULESCU CRISTINA — Med. interna (Buc.), 1972, 2, 195.
VEVERA V. — Med. internă (Buc.), 1977, 4, 317.
VÎLCU AL. — Eritrocitul, Edit. medicală, București, 1977.
VÎLCU AL. — În: „Hematologie clinică" (sub red. Berceanu St.), Edit. medicală, București, 1977.
VILLAFRANCA J. J., MILDEXAN A. S. — J. biol. Clin., 1972, 247, 3 454.
VILTER R. W., JARROLD T., WILL J. J., MUELLER J. F., FRIEDMAN B. T., HAWKINS W. R. — Blood, 1960, 15, 1.

Scanned with OKEN Scanner

WILLS E. D. — Biochem. Pharmacol., 1972, 21, 239.
WILSON J. D., SCOTT P. J., NORTH J. D. K. — Arch. intern. Med., 1967, 120, 701.
WILSON G. B., SMITH R. C. — Ann. intern. Med., 1972, 76, 91.
WILSON C. B., DIXON C. J. — Kidney Intern., 1973, 3, 74.
WILTINK W. P., EYK van H. G., BOBECK-RUTSAERT, BOS G., BERBRANDY J. — Primul Congres european de hematologie, Milano, 10—12.IX.1971, p. 6 (abstr.).
WINTROBE M. M. — Clinical Haematology, Dea & Febiger, Philadelphia, 1975.
WISE W. C., ARCHIDEACON J. W. — J. gen. Physiol., 1969, 53, 487.
WITTS I. J. — Hypochromic Anaemia, F. A. David Co., Philadelphia, 1969.
WITZLEBEN C. L., CHAFFEY N. J. — Arch. Path., 1966, 82, 454.
WÖHLER F. — Acta haemat. (Basel), 1960, 23, 342.
WÖHLER F., OTTE W. — Acta haemat. (Basel), 1961, *26*, 2, 81.
WOLF L. M., PROUST B. — Rev. Prat. (Paris), 1977, 27, 361.
WONG C. T., MORGAN E. H. — Quart. J. exp. Physiol., 1969, 53, 487.
WOODS J. S., DIXON R. L. — Life Sci., 1970, 9, 711.
WORWOOD M., JACOBS A. — Brit. J. Haemat., 1971, 20, 587.
WORWOOD M., JACOBS A. — Brit. J. Haemat., 1972, 22, 265.
WORWOOD M. — În: „Iron in Biochemistry and Medicine" (sub red. Jacobs A., Worwood M.), Academic Press Inc., Londra — New York, 1974.
XENAKIS A., MARCU I. — În: „Hematologie clinică", (sub red. Berceanu St.), Edit. medicală, București, 1977, p. 939.
YAMAMOTO S., HIRATA P., YAMANUCHI T., NOZAKI M., HIROMI K., HAYAISCH O. — J. biol. Chem., 1971, 246, 5 882.
YAMAOKA K., KAWANURA K., HANADA M., SCITA M., HITSUMOTO S., OOYA I. — Jap. J. human. Genet., 1960, 5, 99.
YAO I. — Lancet, 1969, *II*, 871.
YOUNES K. B. — Contribution à l'étude de la PAI., Teză de doctorat, Fac. Méd. Pitié, Salpetrière, 1975.
YUBITSUS T., YONEYAMA YI. — Arch. biochem., 1972, 150, 77.
YUILE C. L. HAYDAN J. W., BUSH J. A., TESLUK H., STEWART W. B. — J. exp. Med., 1950, 92, 367.
ZAIL S. S., CHARLTON R. W., TORRANCE J. D., BOTHWELL T. H. — J. clin. Invest., 1964, 43, 670.
ZITTOUN R., GAJDOS A., NAJEAN J. D., BOTHWELL T. H. — Nouv. Rev. franç. Hémat., 1965, 6, 862.
ZOSIN C. — Porfiriile în medicina internă (sub red. Moga A., Teodorescu P., Gligore V.), Edit. medicală, București, 1963.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte : Dr. MIRCEA ROTARU
Tehnoredactor : VIOLANDA LEORDEANU

Bun de tipar la 30.V.1978. Format 16/70×100. Coli de tipar 16,25 + 4 planșe color. Tiraj 3 800 exemplare + 80 ex S.P.

Tiparul executat la Întreprinderea poligrafică Bacău, sub comanda 5080/1978, str. Eliberării nr. 63

Lucrarea a fost tipărită pe hîrtie fabricată de C.C.H. „Letea" Bacău.

Scanned with OKEN Scanner